

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční terapeut



**Petra Michková**

**Nutriční problematika u pacientů s chronickou reakcí štěpu proti  
hostiteli po allogenní transplantaci hematopoetických buněk**

**Nutritional problems in patients with chronic graft-versus-host  
disease after allogeneic transplantation of hematopoietic cells**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc.

Praha, 2018

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze této bakalářské práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 25. 7. 2018

.....

Petra Michková

## **Identifikační záznam**

MICHKOVÁ, Petra. *Nutriční problematika u pacientů s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po allogenní transplantaci hemopoetických buněk. [Nutritional problems in patients with chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of hematopoietic cells]*. Praha, 2018, 69 s., 3. příl. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF a VFN v Praze. Vedoucí práce: MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc.

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala své vedoucí MUDr. Markétě Šťastné Markové, CSc. za odborné vedení, cenné rady, podporu a trpělivost při vypracování mé bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala MUDr. Veronice Válkové, CSc. za pomoc při výběru pacientů pro analýzu měření, RNDr. Kamile Čermákové za pečlivé přečtení práce a cenné připomínky k textu, pracovníkům ambulance ÚHKT za pomoc při zkontaktování vybraných pacientů, doc. MUDr. Františkovi Novákovi, Ph.D. a pracovníkům IV. interní kliniky VFN za pomoc a umožnění měření na tělesném analyzátoru a za přístup k jeho softwaru.

V neposlední řadě patří můj dík pacientům ÚHKT za ochotu a vstřícnost při poskytování informací, nezbytných pro zpracování analýz.

## **Abstrakt**

**Východiska:** Reakce štěpu proti hostiteli označovaná jako GVHD (graft-versus-host disease) patří mezi závažnou komplikaci alogenní transplantace hematopoetických buněk (allo HSCT). U pacientů vede ke stavům imunodeficience, poškození některých orgánů a snižuje tak celkovou dobu přežití v období do dvou let po transplantaci. Vzhledem k tomu, že výživový stav výrazně ovlivňuje posttransplantační komplikace, je třeba nutriční intervenci provádět ještě před zahájením transplantace. Existují markery, které spolehlivě postihují riziko podvýživy nebo metabolického syndromu. Je vhodné kombinovat laboratorní, antropometrické, biometrické a fyzikální údaje, které lze doplnit subjektivním dotazníkem stravovacích návyků pacienta a jejich fyzické aktivity.

**Cíle práce:** Cílem této práce bylo popsat výživový stav pacientů s chronickou GVHD po alogenní transplantaci hematopoetických buněk a zjistit, jakým způsobem se dlouhodobá imunosupresivní léčba projevila na změně tělesného složení a jaké jsou stravovací návyky pacientů a jejich pohybová aktivita.

**Metodika:** Výzkumu se účastnilo 31 pacientů s GVHD a 24 pacientů po allo HSCT bez GVHD. V rámci výzkumu bylo hodnoceno tělesné složení za použití bioelektrické impedance, vybrané laboratorní parametry a dotazníkové šetření zaměřené na subjektivní posouzení zdravotního stavu, na pohybovou aktivitu (její charakter a frekvenci) a stravovací zvyklosti. Výzkum probíhal na pracovištích ÚHKT a IV. interní kliniky VFN.

**Výsledky:** Výzkum ukázal, že pacienti s GVHD mají vyšší BMI, tělesnou hmotnost, podíl tuku a snížený obsah tělesné vody. V důsledku toho jsou tyto pacienti ve vyšší míře ohroženi nadváhou, obezitou a s nimi spojenými komplikacemi včetně metabolického syndromu. U většiny pacientů (68 %) přítomnost choroby omezuje či znemožňuje pohybovou aktivitu a pacienti se subjektivně cítí hůře. Příjem stravy nebyl v důsledku choroby výrazněji omezen, zcela bez potíží bylo 61 % pacientů a pouze u 10 % pacientů byl příjem stravy v důsledku GVHD omezen.

**Závěr:** Cíle bakalářské práce byly splněny, byly popsány změny tělesného složení a laboratorních parametrů u pacientů s GVHD i bez GVHD. U pacientů s GVHD bylo navíc zhodnoceno subjektivní vnímání zdravotního stavu, dále prováděná pohybová aktivita a stravovací zvyklosti.

**Klíčová slova:** bioelektrická impedance, fázový úhel, stravovací zvyklosti, tělesné složení

## **Abstract**

**Introduction:** Graft versus host disease (GVHD) is a serious medical complication following allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo HSCT). It causes immunodeficiency and several organ damage and decreases survival time at two years after a transplantation. A nutritional intervention should be applied just before the transplantation, because a nutritional status significantly influences the post-transplant complications. A risk of malnutrition or metabolic syndrome can be assessed by several markers. A combination of laboratory, anthropometric, biometric and physical data is suitable for this purpose. In addition, a subjective questionnaire regarding eating habits and physical activity of the patients can be used.

**Objectives:** This thesis deals with the patients with chronic GVHD (cGVHD) following the allo HSCT. The objective was to describe a nutritional status of the patients, to find out in which way a long-term immunosuppressive treatment affects a body composition and to describe the eating habits and the physical activity of these patients.

**Methods:** 31 patients with GVHD and 24 patients after allo HSCT without GVHD participated in the research. A body composition (using bioelectrical impedance) and selected laboratory parameters in patients were assessed. A subjective health condition, physical activity (type and frequency) and eating habits of the patients were described using a questionnaire. The research was conducted at Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague and at 4<sup>th</sup> Department of Internal Medicine of the General Teaching Hospital in Prague.

**Results:** The research showed that patients with GVHD have higher BMI, body weight, body fat and lower total body water. Such patients have higher risk of overweight, obesity and their complications including metabolic syndrome. GVHD limits the physical activity in the 68 % of patients and they feel subjectively worse. The food consumption is not significantly limited by the disease, just 10 % of patients have lowered food intake as a consequence of GVHD while 61 % of patients have no such complications.

**Conclusion:** The objective of the thesis was achieved, the changes of the body composition and laboratory parameters in patients with and without GVHD were described. Also, the subjective health condition, physical activity and eating habits in patients with GVHD were evaluated.

**Keywords:** bioelectrical impedance, phase angle, eating habits, body composition

## OBSAH

TEORETICKÁ ČÁST .....	4
1 ÚVOD .....	4
2 TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK .....	6
3 KOMPLIKACE TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK (ALLO HSCT) .....	8
3.1 Rejekce .....	8
3.2 GVHD .....	8
4 GVHD .....	9
4.1 Imunologické souvislosti vzniku GVHD .....	9
4.2 Rizikové faktory rozvoje cGVHD .....	10
4.3 Organové postižení v důsledku GVHD .....	10
4.3.1 Kožní změny .....	10
4.3.2 Orální forma GVHD .....	11
4.3.3 Oči .....	11
4.3.4 Játra .....	11
4.3.5 Gastrointestinální trakt .....	11
4.3.6 Plíce .....	12
4.3.7 Pohlavní orgány .....	12
4.3.8 Muskuloskeletární systém .....	12
4.3.9 Imunitní systém a infekce .....	12
4.3.10 Hematopoetický systém .....	12
4.4 Imunosupresivní léčba po HSCT a její vliv na metabolismus .....	13
5 POSTIŽENÍ GIT JINÉHO NEŽ GVHD PŮVODU U PACIENTŮ S ALLO HSCT .....	14
5.1 Mukozitida .....	14
5.2 Střevní mikroflóra .....	14
5.3 Diarrhoea a další komplikace .....	15
6 NUTRIČNÍ STAV PACIENTŮ PO ALLO HSCT .....	16
6.1 Důsledky chemo- a radioterapie .....	16
6.2 Stresové hladovění .....	16
6.3 Metabolický syndrom .....	16
7 HODNOCENÍ NUTRIČNÍHO STAVU PACIENTŮ, NUTRIČNÍ PARAMETRY .....	19
7.1 Tělesná hmotnost .....	19
7.2 Sérový albumin a prealbumin .....	19
7.3 Transferin .....	19

7.4	Urea a kreatinin .....	19
7.5	Minerály a stopové prvky .....	20
7.6	Sérová glukóza .....	20
7.7	Cholesterol a triglyceridy .....	20
8	NUTRIČNÍ STAV PACIENTŮ S GVHD.....	21
8.1	Postižení GIT .....	21
8.2	Metabolický stav .....	21
8.3	REE .....	21
8.4	Dysbalance elektrolytů a vitaminů.....	21
8.4.1	<i>Vitamin D</i> .....	22
8.4.2	<i>Vitamin B12</i> .....	22
8.4.3	<i>Zinek</i> .....	22
8.4.4	<i>Stopové prvky, minerály</i> .....	22
8.4.5	<i>Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny (PUFA omega-3)</i> .....	23
8.4.6	<i>Glutamin</i> .....	23
8.4.7	<i>Arginin</i> .....	24
8.4.8	<i>Nukleotidy</i> .....	24
8.4.9	<i>Probiotika, prebiotika a vláknina</i> .....	24
9	NUTRIČNÍ PODPORA PACIENTŮ .....	26
9.1	Perorální příjem.....	26
9.2	Sipping .....	27
9.3	Enterální výživa .....	27
9.4	Parenterální výživa.....	27
9.5	Srovnání enterální a parenterální výživy z hlediska vlivu na zdravotní stav pacientů.....	28
10	DIETNÍ DOPORUČENÍ PRO PACIENTY S GVHD .....	30
10.1	Nevhodné potraviny .....	30
10.2	Vhodné potraviny – obecná doporučení .....	30
11	METODY HODNOCENÍ NUTRIČNÍHO STAVU PACIENTŮ .....	31
11.1	Screeningové dotazníky .....	31
11.2	Bioelektrická impedance (BIA) .....	32
11.2.1	<i>Parametry měřitelné metodou BIA (TBW, ICW, ECW, FFM)</i> .....	32
11.2.2	<i>Nevýhody bioimpedančního měření</i> .....	33
11.3	Fázový úhel .....	33
11.4	Bioelektrická impedanční vektorová analýza (BIVA) .....	34



PRAKTICKÁ ČÁST.....	35
12 CÍLE PRÁCE .....	35
13 POPIS VLASTNÍHO VÝZKUMU.....	36
13.1 Design výzkumu .....	36
13.2 Metody tvorby dat.....	36
13.3 Výzkumný soubor .....	37
13.4 Metody analýzy dat .....	37
14 VÝSLEDKY .....	38
14.1 Ukazatele tělesného složení .....	38
14.1.1 Hodnota BMI a tělesná hmotnost.....	38
14.1.2 Množství tělesného a viscerálního tuku.....	39
14.1.3 FFM a svalová hmota .....	40
14.1.4 Množství TBW a její složky ECW a ICW.....	40
14.1.5 Hodnota impedance a její složky.....	42
14.1.6 Fázový úhel .....	43
14.2 Laboratorní parametry.....	44
14.3 Dotazníkové šetření.....	46
15 DISKUZE.....	48
15.1 Tělesné složení.....	48
15.2 Laboratorní parametry.....	49
15.3 Dotazníkové šetření.....	50
15.4 Výstup.....	50
16 ZÁVĚR .....	51
POUŽITÁ LITERATURA .....	52
SEZNAM ZKRATEK.....	57
SEZNAM OBRÁZKŮ .....	59
PŘÍLOHY .....	60

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 ÚVOD

Reakce štěpu proti hostiteli označovaná jako GVHD (graft-versus-host disease) patří mezi závažnou komplikaci alogenní transplantace hematopoetických buněk (allo HSCT). Může se vyskytnout v akutní nebo chronické formě ve 30 – 50 % případů. U pacientů vede ke stavům imunodeficiency, poškození některých orgánů a snižuje tak celkovou dobu přežití v období dvou let po transplantaci. Klinicky se manifestuje jako některá autoimunitní onemocnění (např. vaskulitida, sklerodermie, Sjögrenův syndrom, primární biliární cirhóza, obliterující bronchiolitida, cytopenie vzniklé na imunitním podkladě). Často je postižena kůže, sliznice v ústech, oči, svaly a fascie, klouby a gastrointestinální trakt (GIT), dochází také k poškození jater a plic (1).

Akutní formu GVHD často doprovází poškození GIT s klinickými projevy dysfagie, průjmem, bolestí břicha, nauzeou a zvracením. Závažnou komplikací může být i krvácení v oblasti GIT. Tyto příznaky často vedou u pacientů ke sníženému příjmu potravy, poklesu hmotnosti a riziku podvýživy často za současného stavu zvýšeného klidového energetického metabolismu (2).

Chronickou formu GVHD doprovází dlouhodobě vysoké dávky imunosupresiv, které způsobí změnu tělesné konstituce pacientů. Často tak dochází ke zvýšení tělesného tuku při současné ztrátě svalové hmoty, k přibývání na váze, retenci sodíku a vody, hyperglykémii, hypertriglyceridémii, hypercholesterolémií a demineralizací kostní tkáně. Dlouhodobá malabsorpce a diarrhoea společně s omezeným příjmem potravy mohou být také příčinou nedostatku některých iontů a vitamínů (48).

Vzhledem k tomu, že výživový stav výrazně ovlivňuje posttransplantační komplikace, je třeba nutriční intervenci provádět ještě před zahájením transplantace. Existují markery, které spolehlivě postihují riziko podvýživy nebo metabolického syndromu. Je vhodné kombinovat laboratorní, antropometrické, biometrické a fyzikální údaje, které lze doplnit subjektivním dotazníkem stravovacích návyků pacienta a jejich fyzické aktivity (55).

Snahou této práce je, mimo jiné, zjistit, zda tyto obecně používané markery jsou vhodné pro hodnocení výživového stavu pro specifickou skupinu pacientů s GVHD a

posoudit, zda se nutriční problematika těchto pacientů liší od těch, kteří podstoupili HSCT a nedošlo u nich k rozvoji GVHD.

## 2 TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

Hematopoetické kmenové buňky (HSC) se vyznačují schopností sebeobnovy (díky tzv. asymetrickému dělení, kdy část dceřiných buněk se zachovává v podobě buněk kmenových a ostatní se dále diferencují) a schopností diferenciace v buňky progenitorové, které jsou prekurzory krevních buněk myeloidní a lymfoidní řady. Místem jejich tvorby je postnatálně kostní dřev (embryonální hematopoetické buňky vznikají nejdříve ve žloutkovém vaku, později v játrech a slezině fétu). Buňky myeloidní řady proliferují a zrají až do své konečné podoby v kostní dřev, teprve potom jsou vyplavovány do periferní krve. Buňky lymfoidní řady se po vyplavení do periferní krve dále vyvíjejí. V thymu (později v jeho reziduu) se diferencují v T-lymfocyty. B-lymfocyty procházejí určitými stupni vývoje v kostní dřev a dále v sekundárních lymfatických orgánech (slezina, lymfatické uzliny, Peyerovy plaky, tonsily, MALT – rozptýlená slizniční tkáň lokalizovaná v dýchacích cestách a gastrointestinálním traktu) (3).

Kmenové a progenitorové buňky jsou k transplantaci získávány z kostní dřev, z periferní a pupečnickové krve. Z hlediska výběru dárce lze transplantace rozdělit na syngenní, allogenní a autologní. U syngenní transplantace je dárce jednovaječné (geneticky identické) dvojče pacienta. U allogenní transplantace je dárce HLA kompatibilní sourozenec nebo rodič (příbuzenecká allogenní transplantace) nebo HLA kompatibilní nepříbuzný dárce. Autologní transplantace znamená, že dárce je samotný pacient (3).

Pro úspěšný průběh transplantace je nezbytná příprava pacienta (příjemce) i dárce. V případě autologní transplantace je nejběžnější kombinace vysokodávkové chemoterapie a radioterapie, jejímž úkolem je zcela a nevratně zlikvidovat nemocnou kostní dřev pacienta a následně navrácení jeho vlastní krvetvorné tkáně odebrané před zahájením chemoterapie a radioterapie. U allogenní transplantace spočívá příprava pacienta v imunosupresi, která má za cíl snížit riziko nepřijetí štěpu a dále pak odstranit hematopoetické buňky pacienta z kostního stromatu a vytvořit tak místo pro buňky dárce (4). Chemoterapie spolu s ionizujícím zářením tak nemusí být vysokodávková, neboť u allogenní transplantace se počítá s efektem tzv. reakce štěpu proti leukemickým buňkám GvL (graft versus leukemia), kdy dárce T-lymfocyty přenesené spolu s kmenovými buňkami reagují proti zbytkovým leukemickým buňkám pacienta a tím je likvidují (1). Syngenní transplantace v sobě nese výhodu geneticky identických HLA

znaků pacienta a dárce, ale zároveň nevýhodu nedostatečného efektu GvL.

Vlastnímu odběru hematopoetických buněk z periferní krve předchází jejich mobilizace v kostní dřeni dárce pomocí růstového faktoru pro granulocyty (G-CSF). Buňky jsou následně odebírány leukaferézou, což je speciální metoda mimotělní separace a sběru leukocytů. V některých případech je nadále indikován odběr hematopoetických buněk z kostní dřeně. Odběr se provádí z lopaty pánevní kosti v celkové nebo epidurální anestézii (4).

Hlavní indikací k transplantaci jsou většinou hematologické malignity (leukémie, lymfomy). Dalšími indikacemi jsou nehematologická onemocnění, zejména autoimunitní nemoci (např. roztroušená skleróza, revmatoidní artritida), vrozené poruchy obranyschopnosti (SCID), solidní nádory a některé dědičné poruchy metabolismu (4).

### **3 KOMPLIKACE TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK (ALLO HSCT)**

Pacienti, kteří podstupují allo HSCT, mohou být ohroženi řadou komplikací. Mezi závažné komplikace patří odhojení štěpu (rejekce), reakce štěpu proti hostiteli (GVHD – graft-versus-host disease), relaps onemocnění a toxické postižení celé řady orgánů (4).

#### **3.1 Rejekce**

Reakce imunitního systému příjemce mohou způsobit odhojení (rejekci) dárcovského štěpu, který je vnímán jako cizorodý. Mezi faktory ovlivňující rozvoj rejekce patří především genetický rozdíl v HLA systému dárce a příjemce, aktivita imunitního systému příjemce a stav dárcovského štěpu. Při rejekci se uplatňují zejména Th-lymfocyty (Th1 – typické pro akutní rejekci, Th2 – typické pro chronickou rejekci) a Tc-lymfocyty příjemce, které reagují s antigeny štěpu (1).

#### **3.2 GVHD**

Nemoc z reakce štěpu proti hostiteli představuje velmi závažnou komplikaci transplantace hematopoetických buněk. Ve své akutní nebo chronické formě snižuje kvalitu života pacienta a vyžaduje dlouhodobou imunosupresivní léčbu. Může probíhat od lehké formy až po život ohrožující stav, a být tak příčinou nerelapsové mortality u pacientů dlouho po transplantaci (4). Akutní forma se vyvíjí většinou v období prvních tří měsíců po transplantaci (může se však rozvinout i po více než 100 dnech při vysazení imunosuprese). Za chronickou formu se považuje GVHD reakce, která se rozvinula po 100 dnech od transplantace. V případě, že jsou přítomny znaky obou forem onemocnění, hovoříme o tzv. overlap syndromu (4). Chronická forma může nastat de novo a nebo jí akutní forma může předcházet.

## 4 GVHD

### 4.1 Imunologické souvislosti vzniku GVHD

GVHD je v podstatě třístupňový proces. V první fázi dochází vlivem léčebného režimu k poškození tkání pacienta, zejména střevní sliznice. Mikrobiální antigeny se dostávají přes epitelální povrch do krevního oběhu a aktivují pacientovy buňky prezentující antigen (APC), tzn. makrofágy a dendritické buňky. Při porušení vrstvy endotelu dochází k aktivaci krevních destiček (5).

Ve druhé fázi vstupují do hry efektorové buňky – aloreaktivní B a T lymfocyty. Tato fáze je charakterizovaná tím, že dárcovské T-lymfocyty rozpoznávají antigenní struktury ve vazbě s molekulami MHC (hlavní histokompatibilní komplex), což vede k jejich aktivaci vedoucí k masivní proliferaci a produkci cytokinů. Pozitivní a negativní selekce T-lymfocytů je výrazně zhoršena kvůli poškození thymu (viz dále) (5).

Ve třetí fázi dochází k tzv. cytokinové bouři, kdy efektorové buňky napadají tkáňové buňky hostitele (rozpoznávají antigenní struktury na jejich povrchu). Tato fáze u chronické GVHD zahrnuje fibroblastovou aktivaci faktorem odvozeným od trombocytů, k jejichž aktivaci došlo již v první fázi, transformujícím růstovým faktorem  $\alpha$  (PDGF) a  $\beta$  (TGF –  $\beta$ ) odvozeným od aktivovaných makrofágů. Zároveň plazmatické B-lymfocyty produkují imunoglobuliny, které se patologicky ukládají v různých orgánech, což vede k poškození těchto orgánů a k fibróze (5).

Při akutní formě GVHD se uplatňují zejména Th1-lymfocyty štěpu. Tyto lymfocyty rozpoznávají a váží se na antigenní struktury ve vazbě na molekuly MHC II. třídy na makrofázích a dendritických buňkách. Tato vazba spouští imunitní reakci, která vede ve výsledku ke zvýšení lytické aktivity těchto APC a tím likviduje antigen. Při chronické GVHD hrají hlavní roli Th2-lymfocyty štěpu. Tento typ T-lymfocytů se váže na komplex antigenu s molekulou MHC II. třídy na B-lymfocytech. Imunitní reakce se od předešlé liší, neboť B-lymfocyty jsou buňky schopné produkovat protilátky. Zatímco populace Th1-lymfocytů jsou průběžně deletovány a dochází postupně k navození tolerance, Th2-lymfocyty si zachovávají svou alo- i autoreaktivitu a stimulují B-lymfocyty k proliferaci a tvorbě protilátek, které jsou vlastně autoprotilátkami. Likvidace autoreaktivních T-lymfocytů je narušena z důvodu poškození thymu v důsledku kondicionování a působení aloreaktivních T-lymfocytů (5).

Cytokiny produkované Th2-lymfocyty stimulují také proliferaci Tc-lymfocytů štěpu, které rozpoznávají antigenní struktury na buňkách tkání příjemce a cytotoxicky je likvidují. Některé cytokiny produkované při těchto reakcích aktivují žírné buňky (mastocyty), které se tak přímo podílejí na rozvoji kožních změn u chronické GVHD (5).

Při rozvoji onemocnění jsou nejvíce zasaženými orgány kůže, játra, plíce, gastrointestinální trakt a imunitní systém. Postižení těchto orgánů je prakticky stejné pro obě formy onemocnění (akutní i chronickou), ale liší se patofyziologií jejich vzniku. Rovněž morfologicko-histologický dopad je jiný. Zatímco akutní formu doprovází především nekróza tkání, u formy chronické dominuje fibróza (5).

## **4.2 Rizikové faktory rozvoje cGVHD**

Rizikovými faktory pro rozvoj chronické GVHD jsou: předchozí výskyt akutní GVHD u pacienta, transplantace štěpu, kdy dárce je žena a příjemcem muž (zvýšené riziko je dáno rozpoznáním pohlavně specifického minoritně histokompatibilního antigenu H – Y), transplantace s dárce ženou aloimunizovanou z předchozích gravidit, HLA rozdílnost mezi dárce a příjemcem štěpu, vyšší věk dárce nebo příjemce štěpu a diagnóza chronické myeloidní leukémie (CML) (6).

## **4.3 Orgánové postižení v důsledku GVHD**

Chronická GVHD může zahrnovat nejen postižení epiteliální tkáně jako u akutní GVHD (GIT, játra, plíce, kůže), ale postihuje i jiné orgánové soustavy - orální, esophageální, muskuloskeletální a kloubní, fasciální, oční, genitální, nehty, vlasy a lymfohematopoetický systém (7).

### *4.3.1 Kožní změny*

U akutní formy GVHD se projeví kožní změny často jako první příznak tohoto onemocnění zhruba 2 – 3 týdny po HSCT. Nejdříve jsou postižená místa (ušní boltce, dlaně, plosky) zasažena bolestivým začervenáním a otokem. Později se vyvíjí makulopapulózní exantém na obličeji, krku, trupu a končetinách. Proces hojení je doprovázen vznikem hnědošedých hyperpigmentací a olupování kůže. Kožní změny při chronické GVHD obvykle navazují s určitým zpožděním na změny již vzniklé při akutním onemocnění, vzácně se objevují de novo. Typická je jejich lichenoidní forma na kůži i



sliznicích. Kůže je suchá, nafialovělá, atrofická, s projevy krvácení. Na sliznicích jsou bělavé, vředovité změny. Vlasy jsou řídké a nehty tenké a třepivé. Pro pozdní fázi chronické GVHD je typická sklerodermická forma, při které je kůže suchá, lesklá s hyperpigmentacemi, tuhá a nepohyblivá nad klouby (4).

#### 4.3.2 *Orální forma GVHD*

Orální postižení začíná většinou suchostí v ústech (xerostomií) a citlivostí na některé druhy jídel. Pokročilejší onemocnění se vyznačuje přítomností lichenoidních změn, kdy se na bukalních sliznicích, jazyku, patře nebo rtech nacházejí léze v podobě bílých pruhů, hyperkeratotické změny, pseudomembrány, nebo velké nehojící se vředy. Časté jsou i sekundární infekce způsobené viry a kvasinkami. Pozdním projevem v důsledku fibrózy je i omezené otevírání úst (4).

#### 4.3.3 *Oči*

Postižení očí se nejčastěji projevuje podrážděním, pálením, pocity písku v očích, bolestí či fotofobií. Syndrom suchého oka se prokazuje pomocí Schirmerova testu. Mezi další postižení patří například přítomnost keratokonjunktivitis sicca, jizvící konjunktivitida. Těžká forma očního postižení vede až k abrazi rohovky a ulceraci (4).

#### 4.3.4 *Játra*

Onemocnění se typicky projevuje jako cholestáza. Laboratorní vyšetření ukazuje zvýšené hladiny alkalické fosfatázy a sérového bilirubinu. V některých případech může chronická GVHD probíhat pod obrazem akutní hepatitidy. Biopsie jater pro potvrzení diagnózy je obtížná a není zcela dostačující (4).

#### 4.3.5 *Gastrointestinální trakt*

V oblasti jícnu se nacházejí striktury, stenózy, nebo ulcerace, které subjektivně způsobují bolestivé polykání (odynofagii), dysfagii, pálení žáhy a retrosternální bolest. Pro oblast střev je typický nález fibrózy, která vede k malabsorpci. Klinicky se chronická forma onemocnění projevuje podobně jako forma akutní – nauzeou, zvracením, průjmy, anorexií, bolestmi břicha a úbytkem hmotnosti. Někdy mohou být přítomny i známky exokrinní insuficience pankreatu (4).

#### 4.3.6 Plíce

Jediným diagnostickým kritériem u plicní formy GVHD je bioptický průkaz bronchiolitis obliterans. Klinicky se onemocnění projevuje dušností, kašlem, rekurentními bronchitidami a sinusitidami. K dalším pomocným vyšetřením patří testování plicních funkcí (poměr FEV<sub>1</sub>/FVC, který slouží k odlišení obstrukční a restriktivní poruchy plic) a využití zobrazovacích technik HRCT (výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením (4).

#### 4.3.7 Pohlavní orgány

GVHD způsobuje také lichenoidní změny v oblasti vulvy a vagíny, jizvení vaginální sliznice, striktury, suchost a pálení. Vulvovaginální forma bývá spojena s postižením dutiny ústní (4).

#### 4.3.8 Muskuloskeletární systém

Fascitidy postihují nejčastěji předloktí a bérce většinou společně se sklerotickými změnami kůže a podkoží. Vzniká ztuhlost kloubů a omezení pohybu a kontraktury. Klinicky se postižení projevuje svalovou slabostí a křečemi (4).

#### 4.3.9 Imunitní systém a infekce

Imunodeficiencie u pacientů způsobuje zvýšenou náchylnost k infekcím opouzdřenými baktériemi, nejčastěji *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, které mohou vyvolat i život ohrožující infekce. Časté jsou i infekce viry *varicella zoster* nebo CMV (4).

#### 4.3.10 Hematopoetický systém

Dochází ke vzniku lymfocytopenie, eozinofilie, hypogamaglobulinémie v důsledku poškození dřevného stromatu. Velmi významná je trombocytopenie  $100 \times 10^9/l$ , která v době diagnózy zvyšuje riziko nerelapsové mortality u pacientů (4).

Mezi další vyskytující se komplikace patří například přítomnost perikardiálního nebo pleurálního výpotku, Myasthenia gravis a periferní neuropatie.

#### 4.4 Imunosupresivní léčba po HSCT a její vliv na metabolismus

Základní imunosupresivní farmakoterapii pro pacienty po transplantaci představují kalcineurinové inhibitory cyklosporin A a tacrolimus (FK – 506). Jejich účinek spočívá v zablokování kalcineurinu, proteinu který se účastní mnoha intracelulárních signalizací. Inhibicí kalcineurinu dochází k zablokování transkripce genu pro IL-2, který se podílí na stimulaci, tvorbě a diferenciaci T-lymfocytů. Mezi nežádoucí účinky patří především nefrotoxicita, horní dyspeptický syndrom, snížené plazmatické hodnoty hořčíku, vápníku a draslíku, hypertenze, hyperglykémie, neurologická toxicita a trombotická mikroangiopatie (4).

K profylaxi GVHD je dále používán analog aminopterinu, antagonist kyseliny listové, methotrexát. Tento lék blokuje syntézu purinu a thymidinu, které patří mezi prekurzory DNA, RNA a buněčných proteinů. Mezi nejvíce toxické účinky methotrexátu patří vliv na gastrointestinální trakt s projevy mukozitidy, dále renální i hepatální toxicita. Dalším imunosupresivním lékem je sirolimus, přírodní makrolid produkovaný bakterií *Streptomyces hygroscopicus* izolovaný z půdy na ostrově Rapa Nui s toxickými účinky především na hladiny lipidů, mezi které patří hyperlipidémie a nebo hypertriglyceridémie, která může nabývat vysokých hodnot. Nejen v prevenci GVHD, ale také z důvodu snížení rizika rejekce transplantátu, jsou pro svůj imunosupresivní účinek podávány antithymocytární globulin (ATG) a monoklonální protilátka alemtuzumab, který navozuje T-buněčnou depleci účinnou v prevenci GVHD, ale zároveň zvyšuje riziko relapsu potlačením GvL (graft versus leukemia) efektu. Při rozvinuté GVHD jsou stále lékem první volby kortikosteroidy pro svůj komplexní účinek (4).

## 5 POSTIŽENÍ GIT JINÉHO NEŽ GVHD PŮVODU U PACIENTŮ S ALLO HSCT

Časté bývá postižení gastrointestinálního traktu a jater projevující se zejména nauzeou a zvracením v důsledku užívání vysokodávkové chemoterapie společně s celotělovou radioterapií v rámci předtransplantačního režimu.

V období po transplantaci vznikají tyto stavy vlivem akutní GVHD nebo infekce způsobené CMV, adenoviry nebo *Helicobacterem pylori* (8). Další závažnou časnou postransplantační komplikací je mukozitida a dysfagie.

### 5.1 Mukozitida

Mukozitida je zánětlivé postižení sliznice dutiny ústní, jícnu, žaludku a střeva způsobené chemoterapeutiky, onemocněním chrupu, poškozením hlavy a krku v průběhu radiační léčby. Mukozitida vyvolává bolest v dutině ústní, dysfagii a podílí se tak na snížení perorálního příjmu potravy. Etiologie může být buď infekčního původu (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Varicella zoster virus*, *Candida* a bakteriální infekce) nebo neinfekčního původu (reflux, esofagitida a akutní i chronická GVHD) (8).

### 5.2 Střevní mikroflóra

V tenkém střevě je následkem i příčinou mukozitidy bakteriální přerůstání. Jedná se o stav, při kterém osídlení sliznice bakteriemi tenkého střeva připomíná spíše flóru, která se nachází ve střevě tlustém. Důvodem bývají poruchy muskulární funkce tenkého střeva, střevní pasáže a redukce normální mikrobiální flóry širokospektrými antibiotiky. Ukázalo se, že bakteriální rozmanitost osídlení střevní sliznice má vliv na mortalitu pacientů po transplantaci a může být důležitým faktorem úspěchu nebo selhání allo HSCT. Hlavní funkcí různých bakteriálních zdrojů je stimulace tvorby imunitního systému střeva, inhibice potencionálně patogenních mikrobů a rozklad jinak neabsorbovatelných živin. U pacientů podstupujících allo HSCT může docházet k tomu, že jejich mikroflóra ztrácí rozmanitost a dochází k dominanci některých často patogenních mikrobů, které navíc mohou vstoupit do krevního oběhu a způsobit septikémii v období neutropenie a poškození mukózní bariéry. Studie (9), která se zabývala vlivem rozmanitosti střevní mikroflóry na mortalitu, byla uskutečněna na 80 pacientech podstupujících allo HSCT v Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC). U pacientů byla provedena fekální biopsie

každý den po dobu 7 dnů po transplantaci kmenových buněk a dále analýza pokračovala po dobu třech let nebo do doby úmrtí z jakékoliv příčiny. Odebrána stolice byla analyzována metodou PCR a na základě sekvenování oblasti 16S rRNA bakterií, byla tato mikrobiální diverzita stanovena. Pacienti byli následně rozděleni do tří skupin s nízkou, střední a vysokou diverzitou a byla porovnávána jejich mortalita po dobu tří let. Přežití po dobu tří let od allo HSCT bylo u pacientů s nízkou diverzitou mikrobiomu 36 %, u pacientů se střední diverzitou 60% a u pacientů s vysokou diverzitou mikrobiomu 67 % (9). Práce se dále zabývala příčinami, které způsobují nízkou bakteriální diverzitu v tlustém střevě jako je například podávání širokospektrých antibiotik v rámci prevence infekčních komplikací. Při zkoumání těchto vztahů se ukázalo, že vliv na diverzitu ve smyslu jejího snížení mají zejména antibiotika ze skupiny  $\beta$ -laktamů a metronidazol, zatímco např. fluorochinolony snižují mikrobiální diverzitu v menší míře. Identifikace některých bakterií také umožnila odhalit přímou korelaci s úmrtími (9). Jednalo se především o kmeny patogenních gramnegativních bakterií kmene Proteobacterie (např. *Vibrio*, *Brucella*, *Helicobacter*) a Enterobacterie (např. *Salmonella*, *Shigella*, *Y. pestis*, některé kmeny *E. coli*).

Na základě těchto nálezů se předpokládá, že intervence, které povedou k udržení střevní mikroflóry, mohou vést ke zlepšení výsledků u allo HSCT. Jedná se především o omezení expozice antibiotiky a dále doplnění komenzálových bakteriálních populací, které byly ztraceny transplantací fekální mikroflóry (9).

### 5.3 Diarrhoea a další komplikace

Mezi další významnou posttransplantační komplikaci v oblasti GIT patří průjem. Příčiny jeho vzniku mohou být kromě GVHD též infekční (*CMV*, *adenovirus*, *astrovirus*, *Clostridium difficile*). V důsledku zánětlivého poškození střeva v průběhu GVHD dochází k destrukci intestinálních krypt, k sekretorickému průjmu se ztrátou bílkovin exudací ze slizničních vředů (4). Následkem toho vede chronická GVHD střeva téměř vždy ke vzniku malnutrice.

Závažné komplikace mohou být též krvácení v oblasti GIT a poškození hepatobiliárního systému.

## **6 NUTRIČNÍ STAV PACIENTŮ PO ALLO HSCT**

Zhodnocení výživového stavu patří k důležitým ukazatelům u pacientů podstupujících allo HSCT. Špatný výživový stav pacientů může být jednak důsledkem nežádoucích účinků léčby (chemoterapie a ozařování) a jednak důsledkem snížených dávek přijímané potravy např. při stresovém hladovění.

### **6.1 Důsledky chemo- a radioterapie**

Chemoterapie společně s radioterapií způsobují nauzeu, zvracení (doprovází užívání většiny cytostatik), mukozitidu a průjem vedoucí k rozvoji malnutrice. Nauzea může vznikat také v důsledku dehydratace, elektrolytové nestability, mukozitidy a GVHD. Při nauzeu a zvracení je třeba též pomýšlet na cytomegalovirové a herpes virové infekce především v oblasti jícnu a GIT (2).

### **6.2 Stresové hladovění**

Vlivem systémových projevů zánětu, infekčních komplikací a imunosuprese se postupně rozvíjí i stresové hladovění. Při stresovém hladovění, kdy se zvyšuje vyplavování kortizolu, dochází k vzestupu glykemie a produkci tzv. reaktantů akutní fáze stresu. Toto hladovění ovšem u pacientů bývá dlouhodobé a může vést k těžké malnutrici. Typicky dochází ke zvýšení glukoneogeneze a rozvoji inzulinové rezistence (někdy až hyperglykémii). Klesá koncentrace albuminu v séru (aminokyseliny z rozkladu bílkovin jsou využívány při glukoneogenezi), tím klesá onkotický tlak a rozvíjejí se tzv. hypoalbuminemické otoky. Odbourávání lipidů není pro stresové hladovění typické. Naopak bývá ušetřen i podkožní tuk, což může vést (na první pohled) ke špatnému vyhodnocení nutričního stavu pacienta. Mezi nutriční doporučení patří zvýšený příjem proteinů (až dvojnásobné množství doporučené dávky). Je třeba mít ale na paměti, že energetický metabolismus je přeregulován ve směru katabolismu a prostým navýšením bílkovin může dojít k nepřiměřené zátěži pacienta dusíkem (48).

### **6.3 Metabolický syndrom**

Kromě podvýživy a nízké tělesné hmotnosti byly popsány další prognostické faktory, které mohou ovlivnit stav pacienta před i po transplantaci a mohou souviset se vznikem GVHD. Jsou jimi obezita a diabetes mellitus. Ukázalo se, že pacienti, kteří

podstoupí allogenní transplantaci, mají vyšší riziko vývoje metabolického syndromu a to prostřednictvím několika mechanismů. Jedná se především o poškození neurohormonálního systému a vaskulárního endotelu způsobená přípravným režimem. Příjemci allogenních transplantátů jsou běžně léčeni inhibitory kalcineurinu a případně kortikosteroidy z důvodu posttransplantační profylaxe nebo léčby GVHD. Steroidní léčba často způsobí hypertenzi, nárůst hmotnosti, hyperglykémii a hypertriglyceridémii, tedy příznaky, které se objevují i u metabolického syndromu, které však zpravidla vymizí po ukončení léčby. Ukázalo se, že vysoké dávky kortikosteroidů nejsou přímo spojené s rizikem metabolického syndromu ani se vznikem GVHD (10).

V souvislosti s rizikem metabolického syndromu je zkoumán vliv zánětlivých vlastností tukových buněk, zvláště viscerální tukové tkáně. Obezita je považována za stav chronického zánětu, stoupající BMI a abdominální obezita pozitivně korelují se zánětlivými markery v séru, jako jsou C reaktivní protein, TNF-alfa, IL-6. Tuková tkáň má endokrinní i imunitní funkce (11). Zastoupení imunitních buněk v tukové tkáni je závislé na typu tělesného složení. V tukové tkáni jedinců, kteří mají vyšší zastoupení FFM, jsou převážně zastoupeny T-regulační lymfocyty, Th2 buňky a makrofágy M2. U obézních jedinců tuková tkáň obsahuje Th1, M1 makrofágy, Tc buňky, B buňky a dendritické buňky (12). Ukázalo se, že u zánětlivého procesu, který je spojen s obezitou a následnými komplikacemi (jako je inzulinová rezistence), hrají zásadní roli makrofágy (13). U obézních jedinců se nachází zvýšené počty monocytů v periferní krvi a makrofágů v tukové tkáni ve srovnání se zdravými jedinci (14). Makrofágy tukové tkáně a monocyty periferní krve u obézních jedinců jsou polarizovány více směrem od M2 typu k prozánětlivému M1 typu buněk. M1 makrofágy produkují prozánětlivé cytokiny, které antagonizují signalizaci inzulinu, což vede k následné rezistenci na inzulin (13). Naopak makrofágy M2 produkují cytokiny a další molekuly, které zánět tlumí. Tato polarizace makrofágů má význam i při progresi maligního procesu u hematologických onemocnění, kdy makrofágy M2 podporují růst nádoru a metastázy, zatímco makrofágy M1 řídí protinádorovou aktivitu (15). Zvýšené koncentrace M1 po allo HSCT mohou mít potencionálně včasný ochranný protinádorový účinek s pozdějšími negativními následky na metabolické zdraví.

Kromě makrofágů je zkoumán vliv dalších imunitních buněk a cytokinů tukové tkáně, zejména těch, které se podílejí i na vzniku GVHD. Spolu s přítomností makrofágů M1 a dalších prozánětlivých imunitních buněk, které se podílejí na vzniku zánětu

indukovaného obezitou, produkuje tuková tkáň adipokiny. Dva nejlépe popsané jsou adiponektin a leptin. Sérové koncentrace leptinu jsou úměrné tělesnému tuku a regulují chuť k jídlu a výdej energie. Významný je i jeho vliv, kterým se podílí na modulaci imunitních buněk a zánětu. Leptin snižuje proliferační aktivitu Treg lymfocytů (skupina CD4+ T buněk) a zvyšuje cirkulaci granulocytů, NK buněk a monocytů. Zvýšené hodnoty sérového leptinu byly zjištěny u pacientů po transplantaci srdce, jater, ledvin a kmenových buněk (16, 17, 18). U 60 transplantovaných pacientů (36 allo-SCT a 24 auto-SCT) a 60 zdravých jedinců podobného věku a BMI byla změřena koncentrace leptinu v séru. Výsledky měření ukázaly na výrazně vyšší hodnoty u transplantovaných pacientů, kteří podstoupili allogenní transplantaci (2 – 10násobné zvýšení). Výrazně vyšší hodnoty se také ukázaly u pacientů s cGVHD ve srovnání s těmi, kteří tuto komplikaci neměli. Dále se ukázalo, že zatímco ve zdravé populaci hodnota sérového leptinu koreluje s hodnotou BMI (snižuje se při hladovění a stoupá s příjmem potravy) (19), u pacientů po allogenní transplantaci tomu tak není. Zkoumána byla interakce mezi leptinem a několika cytokiny. Zejména prozánětlivé Th1 cytokiny mohou způsobit zvýšení sekrece leptinu tukovou tkání (20, 21). Leptin dále indukuje diferenciaci T buněk směrem k fenotypu Th1, které dále zvyšují produkci zánětlivých cytokinů (22).

Vysokou prevalencí metabolického syndromu po transplantaci se zabývalo několik studií. Z 86 pacientů po allogenní transplantaci se vyskytl metabolický syndrom u 49 %, zvýšení triglyceridů u 58 % a zvýšení krevního tlaku u 56 % pacientů oproti kontrolní skupině, která byla tvořena skupinou 258 osob z běžné populace. Další studie, která byla provedena na 39 pacientech (23) v průběhu pěti let po transplantaci a po přerušení imunosupresivní terapie, ukázala, že u 12 (31 %) pacientů byl přítomen metabolický syndrom. Nejčastěji se vyskytovala hypertriglyceridémie, abdominální obezita, hyperglykémie, vysoký krevní tlak a nízký HDL cholesterol (24).



## **7 HODNOCENÍ NUTRIČNÍHO STAVU PACIENTŮ, NUTRIČNÍ PARAMETRY**

Mezi sledované parametry již před transplantací patří anamnestické údaje týkající se tělesné hmotnosti, schopnosti perorálního příjmu, přítomnosti organických poruch v GIT, schopnosti fyzické aktivity, zvyklosti v příjmu potravy a laboratorní parametry.

### **7.1 Tělesná hmotnost**

U tělesné hmotnosti hodnotíme nejen absolutní hodnotu, ale především hmotnostní úbytek a jeho dynamiku. Za rizikový je považován pokles tělesné hmotnosti pod 95 % ideální tělesné hmotnosti. Za závažný je považován úbytek hmotnosti větší než 10 % za 6 měsíců a/nebo větší než 5 % za 1 měsíc (4). Vážení by mělo probíhat 1x denně. V průběhu transplantace mohou nastat následkem změny hydratace organismu. Retence tekutin může doprovázet stavy hyperhydratace, které vznikají v důsledku chemoterapie, syndromu zvýšené propustnosti kapilár po přípravném režimu, akutní GVHD, sepse, venookluzivní choroby, použitím systémových kortikoidů s případným poškozením ledvin či kardiální dekompenzací (4). Dehydratace je způsobena nejčastěji zvýšenou ztrátou tekutin průjmy.

### **7.2 Sérový albumin a prealbumin**

Z laboratorních parametrů jsou sledovány především hodnoty sérového albuminu, který je považován za ukazatele dlouhodobého trvání poruchy výživy, normální rozmezí se pohybuje 35 – 45 g/l. Sérový prealbumin je ukazatel krátkodobého trvání poruchy výživy a jeho norma je 200 – 300 mg/l (25).

### **7.3 Transferin**

Dalším sledovaným parametrem je hodnota transferinu pro středně dlouhé poruchy výživy, normální hodnoty jsou 2,5 – 3,0 g/l (25).

### **7.4 Urea a kreatinin**

Mezi další ukazatele stavu výživy patří hladina urey, která informuje o stavu hydratace, o funkci ledvin a o množství přijímaného dusíku. Zvýšená koncentrace urey svědčí pro hyperkatabolismus. Nízké hladiny jsou známkou chronické podvýživy.

Koncentrace kreatininu poukazuje na množství svalové hmoty (25).

### **7.5 Minerály a stopové prvky**

U chronicky malnutričních jedinců jsou sledovány hodnoty stopových prvků – zinku a selenu a minerálů – draslíku, hořčíku a fosforu (25).

### **7.6 Sérová glukóza**

U transplantovaných pacientů je sledována hodnota sérové glukózy, která souvisí s glukózovou utilizací a tolerancí. Hyperglykémie může nastat při podání PV (parenterální výživy), sepsi, pankreatitidě a léčbě kortikosteroidy (4). Hodnota glykémie nalačno je 5,6 - 6,9 mmol/l.

### **7.7 Cholesterol a triglyceridy**

Nízké hladiny cholesterolu mohou být známkou malnutrice. U pacientů s chronickou GVHD jsou však vzhledem k imunosupresivní terapii větším rizikem zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridů HDL, lipoprotein bývá redukován. Ve studii, která probíhala na 86 dospělých, se ukázalo zvýšení triglyceridů až v 58 % případů a nízké hladiny HDL u 41 % pacientů po HSCT. Vzniklá dyslipidémie je modifikovatelná dietním opatřením a vhodnou léčbou (24).

## **8 NUTRIČNÍ STAV PACIENTŮ S GVHD**

### **8.1 Postižení GIT**

Z hlediska nutričního stavu je u pacientů s GVHD nejzávažnější postižení trávicího traktu, které se vyskytuje v rozmezí 10 – 60 % (26, 27). Ztráta hmotnosti je způsobena nejčastěji těžkými průjmy a zvracením, které doprovázejí bolesti břicha, křeče, nauzea, gastrointestinální krvácení a dysfagie. Tyto příznaky vedou nejčastěji k malabsorpci, dehydrataci, závažné ztrátě elektrolytů a ztrátě hmotnosti (28).

### **8.2 Metabolický stav**

Metabolický stav pacienta s GVHD dále ovlivňuje podávání vysokých dávek kortikosteroidů (29), které mají významné účinky na složení těla. Užívání kortikosteroidů vede obvykle ke zvýšené chuti k jídlu a následnému zvýšení hmotnosti. U pacientů dochází k navýšení tělesného tuku na úkor svalové hmoty (LBM). Jejich dalším vedlejším účinkem je retence tekutin a sodíku, hyperglykémie, hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie, svalová ztráta a demineralizace kostí (30).

### **8.3 REE**

Úbytek hmotnosti u některých pacientů s GVHD může být důsledkem zvýšené hodnoty REE (resting energy expenditure – klidový energetický výdej). U pacientů v časně fázi allo HSCT jsou energetické požadavky o 50 – 70 % nad REE (31, 32). Pacienti s aktivní GVHD mohou být teoreticky v hypermetabolickém stavu několik měsíců nebo i let. Tento hypermetabolický stav může být odpovědí na zánětlivé cytokiny (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) nebo změny hladin noradrenalinu a glukagonu (33, 34).

### **8.4 Dysbalance elektrolytů a vitaminů**

Kvůli průjmům, malabsorpci a nedostatečnému příjmu potravy jsou pacienti s GVHD ve vysokém riziku nedostatku elektrolytů a vitaminů. Diskutovány jsou zejména vitamin D, B12, zinek, hořčík a železo.

#### 8.4.1 *Vitamin D*

Snížená kostní minerální hustota je známou komplikací HSCT, která vzniká pravděpodobně jako následek léčby steroidy nebo jako deficit vitamínu D. V jedné studii byla u 73,4 % dlouhodobě přežívajících pacientů (3 a více let) po allo HSCT zjištěna ztráta kostní hmoty. Riziko bylo vyšší u pacientů vyššího věku, nicméně nezávislé na pohlaví, léčbě, diagnóze, TBI (total body irradiation – ozařování) a GVHD (35). Jedna malá prospektivní studie u pacientů s chronickou GVHD, která se zabývala vlivem léčby kortikosteroidy a cytostatiky (konkrétně cyklosporin A), poukázala na to, že u šesti z osmi pacientů došlo k signifikantnímu snížení kostní minerální hustoty jeden rok po transplantaci. Tito pacienti měli také sníženou sérovou hladinu 1,25-dihydroxycholekalCIFerolu (36). Některé nálezy také ukazují na možný deficit kostní minerální hustoty z důvodů narušení procesu transformace vitamínu D<sub>3</sub> na jeho aktivní formu v játrech a ledvinách u pacientů s těžkou formou GVHD (37).

#### 8.4.2 *Vitamin B12*

Z vitamínů rozpustných ve vodě je v souvislosti s poškozením sliznice žaludku a poškozením sliznice tenkého střeva při GVHD diskutován v literatuře pouze vitamin B12. Jednou z příčin snížené absorpce vitamínu B12 bezprostředně po transplantaci může být poničení enterocytů střevních klků v důsledku kondicionačního režimu (38).

#### 8.4.3 *Zinek*

Chronický průjem a malabsorpce mohou vést ke ztrátám zinku, který je důležitým prvkem při procesu hojení ran a vnímání ostrosti chuti. Je také důležitý pro udržení integrity střevní sliznice při obraně proti infekci (39). Doporučení zvýšit množství zinku u pacientů s GVHD v případě abnormálních či změněných chutí se ukazuje jako účinné a bezpečné (v dávce 45 mg ZnSO<sub>4</sub>/l – 3krát denně), přestože není podloženo robustními klinickými studiemi.

#### 8.4.4 *Stopové prvky, minerály*

Dysbalance hořčíku ve smyslu hypomagnezémie někdy souvisí s imunosupresivní léčbou. Naopak k hypermagnezémii může dojít u pacientů, kteří užívají antacida, jejichž součástí je hořčík. V důsledku zvýšené propustnosti zánětlivě postiženého střeva dochází k

vzestupu sérových hladin hořčíku (40).

#### 8.4.5 *Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny (PUFA omega-3)*

Několik malých prospektivních studií se zabývalo přínosem omega-3 mastných kyselin v parenterální nebo enterální výživě pacientů (41) z důvodu jejich imunomodulačního působení. U pacientů po allo HSCT s dysfunkcí jater a gastrointestinálním GVHD, kteří vyžadovali dlouhodobou PV, bylo přidání omega-3 mastných kyselin nesporným přínosem. Přidání omega-3 mastných kyselin může být rovněž užitečné pro udržení podílu kalorického příjmu z lipidů a optimální úrovně triglyceridů (2). Je-li přítomna steatorrhea je doporučována mírná restrikce tuků (50 - 70 g/den). Často je steatorrhea doprovázena poklesem hladiny vitamínů rozpustných v tucích a některých minerálů (draslík, hořčík, vápník), proto bývá nutné zajistit jejich suplementaci, především pacientům, kteří užívají kortikosteroidy (2).

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny snižují zánětlivou odezvu tím, že potlačují tvorbu zánětlivých cytokinů a poškození vaskulárního endotelu a zlepšení celkové imunitní reakce. Kyselina eikosapentaenová (EPA) a dokosahexaenová (DHA) se podílejí na příznivých účincích prostřednictvím změn membránové struktury a ovlivněním transkripce cílových genů. Kyselina gama-linolenová (GLA) působí spolu s EPA a DHA při snižování akutního zánětu a poranění orgánů. V metaanalýzách se ukázal příznivý účinek enterální výživy obsahující vysokou koncentraci omega-3 mastných kyselin na mortalitu, sekundární infekci a délku hospitalizace u pacientů na JIP, na eliminaci sepsí, syndromu akutní respirační tísně a syndromu systémové reakce na zánět, který je také spojen s etiologií GVHD (42).

#### 8.4.6 *Glutamin*

EV (enterální výživa) nebo PV může být obohacena o glutamin, esenciální aminokyselinu, prekursor syntézy nukleotidů rychle se dělících buněk (např. enterocytů a lymfocytů), čímž napomáhá udržení střevní bariéry. V některých experimentálních studiích bylo prokázáno, že suplementace glutaminu obnovuje integritu gastrointestinální sliznice a snižuje bakteriální translokaci během léčby rakoviny (43). V případě stresu nebo úrazu může být endogenní produkce glutaminu nedostatečná za současně zvýšené spotřeby glutaminu lymfocyty a enterocyty (44).

#### 8.4.7 Arginin

Arginin je semiesenciální aminokyselina (esenciální jen v době růstu) získávaná jednak z potravy a jednak endogenní syntézou přes močovinový cyklus. Arginin přispívá k hojení ran, zvýšené imunitní odpovědi a stimulaci různých anabolických hormonů. Obohacování výživy o arginin je však kontroverzní. Na jedné straně dochází v důsledku navyšování argininu ke zvýšené produkci oxidu dusnatého (45), což může vést ke zvýšenému poškození tkáně a ke vzniku kardiovaskulárního kolapsu u pacientů se sepsí a systémovým syndromem zánětlivé reakce. Na druhé straně je sepsa stavem z nedostatku argininu a snížená produkce oxidu dusnatého zhoršuje mikrovaskulární poranění, což je argument pro obohacování výživy argininem. Souvislost mezi argininem, oxidem dusnatým a GVHD zatím ukázaly pouze studie na zvířatech, kde podávání argininu u myší vedlo ke snížení lymfocytární infiltrace ve střevním epitelu a vymizení s GVHD asociované enteropatie (46).

#### 8.4.8 Nukleotidy

Nukleotidy se podílejí na buněčné proliferaci a imunitní modulaci. Slouží jako stavební bloky pro DNA, RNA a ATP. Jejich parenterální suplementace vede ke zvýšení imunitní odpovědi a snížení bakteriální translokace (47). Nukleotidy mohou také usnadnit proliferaci příznivé mikroflóry (48).

#### 8.4.9 Probiotika, prebiotika a vláknina

Probiotika jsou živé mikrobiální doplňky stravy, které mají příznivý účinek na lidské zdraví. Mění složení střevní mikroflóry a zlepšují mukózní bariéru. Mezi prvními recipienty probiotických kmenů (*L. rhamnosus*) byly myši. Podání tohoto kmene významně snížilo úmrtnost a poskytlo snížené skóre GVHD po HSCT. Nadále probíhají studie osídlení střevního mikrobiomu a jejich vliv na GVHD u lidí (48).

Prebiotikum je nestravitelná složka potravin, která podporuje růst nebo aktivitu střevní mikroflóry a zlepšuje tak zdravotní stav konzumenta. Zpravidla se jedná o těžko stravitelné nebo nestravitelné oligosacharidy. Ty se v tlustém střevě stávají substrátem pro některé žádoucí bakterie. Za nejvýznamnější přirozené prebiotikum je považován oligosacharid inulin. Syntetické prebiotické oligosacharidy a jejich deriváty se připravují oligomerací sacharózy nebo laktózy nebo chemickou úpravou inulinu či škrobu.

Prebiotické sloučeniny mohou být fermentovány v tlustém střevě a produkují tak mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které jsou zdrojem paliva pro kolonocyty. Tyto mastné kyseliny napomáhají hojení ran ve střevě (48).

Zatím nejsou doložena konkrétní doporučení pro užívání probiotik a prebiotik pro pacienty po allo HSCT.

## 9 NUTRIČNÍ PODPORA PACIENTŮ

Nutriční stav pacientů ovlivňuje průběh celé transplantace a současně je i významným prognostickým faktorem úspěšné allo HSCT, proto je třeba sledovat stav výživy před a dlouhodobě i po transplantaci. Mezi prognostické faktory, které se vztahují k nutričnímu stavu pacienta, patří obezita, diabetes mellitus a dysfunkce jater. Ukázalo se, že významným markerem výsledku allogenní transplantace je BMI (2). Prováděné retrospektivní studie (49) ukázaly jistý trend – vysoký BMI je spojen se zvýšeným rizikem onemocnění štěpu proti hostiteli a nerelapsové mortality (NRM), nízký BMI je spojen s nižším celkovým přežitím z důvodů zvýšeného rizika relapsu a NRM. Mechanismus, kterým BMI ovlivňuje klinický výsledek, není znám. Nicméně je rozumné pokusit se před transplantací o optimalizaci BMI. Například u obézních pacientů je dobré se snažit snížit tělesnou hmotnost prostřednictvím výživové intervence a cvičením, u pacientů s podvýživou zlepšit výživový stav nutriční podporou (50).

Přípravný režim, který zahrnuje chemoterapii a celkové ozařování těla, může způsobit závažné vedlejší účinky, jako jsou např. mukozitida, nauzea, zvracení a průjemy, které vedou k nedostatečnému perorálnímu příjmu a absorpci gastrointestinálním traktem. Ačkoli velká část pacientů dostává v současné době přípravný režim s nižší intenzitou, která způsobuje mnohem méně gastrointestinální toxicity, je stále běžné, že pacienti nejsou schopni udržet adekvátní perorální příjem (51). Nutriční podpora pacientů po transplantaci je závislá především na stavu pacienta a jeho schopnosti přijímat stravu a na rozsahu a typu postižení daného orgánu.

### 9.1 Perorální příjem

Pokud je to jen trochu možné, je snahou zachovat alespoň minimální perorální příjem, který stimuluje sekreci gastrointestinálních hormonů, zlepšuje kinetiku trávicího ústrojí a udržuje rovnováhu v bakteriální flóře. Zachování perorálního příjmu je žádoucí i z hlediska psychiky pacienta. Některé obtíže spojené s přijímáním potravy je možné farmakologicky ovlivnit podáním antiemetik, prokinetik, v případě bolestivých lézí v dutině ústní je možné použití topické analgezie, preparátů pro výplach úst, apod. Jedním z preparátů, který snižuje u pacientů potřebu parenterální výživy je palifermin – humanizovaný růstový faktor pro keratinocyty (4).



## 9.2 Sipping

Vhodným a přirozeným typem nutriční podpory k nedostatečnému perorálním příjmu u pacientů je popíjení polymerních dietetických přípravků ve formě sippingu. Jejich příjem je doporučován mezi jídly nebo večer. Navozují pocit sytosti a mohou tak snižovat normální příjem stravy. Kalorická hodnota přípravků se pohybuje okolo 1,0 – 1,5 kcal/ml. Vhodné může být i podání některých hyperkalorických přípravků tam, kde se předpokládá dlouhodobé hladovění pacienta (chemoterapie, před chirurgickým výkonem) (4).

## 9.3 Enterální výživa

Další variantou nutriční podpory je enterální výživa. Ta je indikována pacientům, kteří mají funkční gastrointestinální trakt jak z hlediska trávení tak i resorpce živin, ale překážkou pro normální příjem potravy bývá anorexie, nauzea či bolestivé postižení dutiny ústní mukozitidou. Mezi výhody enterální výživy patří pozitivní vliv na udržení trofiky střeva, slizniční bariéry, bakteriální rovnováhy a snížení bakteriální translokace a dále vyvážená a přirozená kombinace nutrientů, vitamínů, stopových prvků a lepší utilizace jednotlivých složek. Do tenkého střeva jsou podávány nejčastěji polymerní přípravky s kalorickou denzitou 1 kcal/1 ml přípravku, při hyperkalorické výživě i 1,5 kcal/1 ml přípravku. Přípravky pro EV musí splňovat požadavky na osmolaritu a mikrobiální čistotu. Enterální výživu lze doplnit o glutamin nebo o kyselinu eikosapentaenovou (omega-3 MK), pro její imunomodulační účinky. Komplikace EV často souvisejí především se způsobem jejího podání do žaludku nasogastrickou, nebo do jejunu nazojejunální sondou, při kterých hrozí riziko traumatu a krvácení ze sliznice dutiny nosní a nosohltanu (zejména u trombocytopenických pacientů), iritace sliznice, otlaky a vředy při mukozitidě, bolestivý dyskomfort a dráždění ke zvracení, častější dislokace sondy při zvracení, zvýšené riziko aspirace, okluze sondy, intolerance výživy spojená s průjmy, pocit plnosti, bolesti břicha a obstipace apod. Tyto komplikace bývají nakonec často kontraindikací pro použití EV u nemocných v průběhu HSCT (4).

## 9.4 Parenterální výživa

Z hlediska složení rozdělujeme PV na doplňkovou, která nepokrývá plnou denní potřebu nemocného, na totální, která kryje úplnou energetickou potřebu a na speciální, která obsahuje substráty s farmakologickými účinky (glutamin, omega-3 mastné kyseliny).

Podle místa podání rozlišujeme periferní PV a centrální PV. Periferní PV je u hematologických pacientů využívána minimálně z důvodu přítomnosti centrálního žilního katétru. Roztoky pro periferní podání musí mít nízkou osmolalitu ( $<1200$  mOsm/kg roztoku). Není tedy vhodná pro pacienty, kteří potřebují vysoký kalorický příjem. Centrální PV umožňuje podání roztoků s vyšší osmolalitou. PV je nejčastěji podávána formou all-in-one vaků. Komplikace PV souvisí s používáním centrálního žilního katetru a nejčastější metabolickou komplikací je přetížení nutričními substráty – overfeeding syndrom, ke kterému dochází následkem nadměrného přísunu energie, při dávkách 35 kcal/kg tělesné hmotnosti. Důsledkem tohoto přetížení je jaterní steatóza a hyperglykémie. Mezi další komplikace patří i minerálové dysbalance a hypertriglyceridémie. Doporučený příjem kalorií se obvykle pohybuje okolo 30 kcal/kg tělesné hmotnosti/den. Základní příjem vody je 30 – 40 ml/kg tělesné hmotnosti. Potřeba aminokyselin je v rozmezí 0,75 – 1,75 g/kg tělesné hmotnosti/den. Cukry jsou hrazeny glukózou. Její potřeba je u stabilního nemocného 3 – 4 mg/kg tělesné hmotnosti/minutu. U pacienta ve stresu 1,5 – 2 mg/kg tělesné hmotnosti/minutu. Nadbytečná glukóza není u pacientů ve stresu využita a je tak příčinou hyperglykémie. Stejně tak může být její příčinou glukózová rezistence, která provází stres, septický stav a podávání kortikoidů. V případě hyperglykémie je podáván kontinuálně inzulin. Tukové emulze jsou podávány v dávce 0,5 – 1,5 g/kg tělesné hmotnosti/den. Zejména vhodné jsou tuky s podílem triglyceridů, které obsahují mastné kyseliny se středním řetězcem (MCT). Stopové prvky a vitaminy jsou doplňovány dle stavu malnutrice. Často je doplňován vitamín C a thiamin (vitamin B1). Další složení PV je třeba přizpůsobit s ohledem na specifický stav nemocného. Při postižení se zvyšuje příjem větvených aminokyselin, při renálním selhání je nutno sledovat hladiny draslíku a fosfátů (4).

## **9.5 Srovnání enterální a parenterální výživy z hlediska vlivu na zdravotní stav pacientů**

Studie, které se zabývaly srovnáním enterální a parenterální výživy neprokázaly rozdíly ve vlivu na nádorovou odpověď, výskyt GVHD a celkové přežití (4). V retrospektivní studii, která probíhala na 56 pacientech, kteří podstoupili allo HSCT, byla srovnávána skupina 28 pacientů s PV a 28 pacientů s EV. Pacienti byli sledováni po dobu jednoho roku od provedení transplantace. Tato studie ukázala na nižší medián trvání horečky, sníženou potřebu antimykotické léčby, nižší potřebu centrálního žilního katétru a

nižší míru nutnosti intenzivní péče ve skupině s EV výživou. Studie však neprokázala vliv na snížení výskytu akutní GVHD nebo předčasného úmrtí v souvislosti s použitou výživou (52). V případě, že perorální příjem není možný a enterální výživa je špatně snášena, nebo z důvodu těžkého difúzního postižení sliznice trávicího ústrojí přípravným režimem kontraindikována, je indikována pacientům po transplantaci parenterální výživa. U allo HSCT je PV využívána až v 90 % (4).

## **10 DIETNÍ DOPORUČENÍ PRO PACIENTY S GVHD**

### **10.1 Nevhodné potraviny**

Následující výčet nevhodných potravin pro pacienty po transplantaci je poměrně široký a tato přísná opatření se doporučují dodržovat po dobu 100 dní po transplantaci (4). Za nevhodné potraviny jsou považovány všechny potraviny se zvýšeným rizikem hygienické závadnosti. Mezi tyto potraviny patří neumyté (neoloupané) syrové ovoce a zelenina, kysané zelí, bylinky, saláty, nepasterizované ovocné džusy, nepasterizované mléko, jogurty se živou kulturou a zakysané mléčné výrobky, plísňové sýry, zrající sýry, měkké sýry typu feta, syrové maso včetně ryb a mořských plodů, marinované a nakládané ryby, fermentované maso a salámy, syrová vejce, vejce na měkko, nekonzervované nebo po delší dobu otevřené majonézy a zálivky, ořechy, sušené ovoce, tepelně nezpracovaný med, tepelně nezpracované kvasnice a koření, nedostatečně upravená voda, voda ze studní a jídla z rychlých občerstvení, u nichž není jistá dostatečná tepelná úprava (4).

### **10.2 Vhodné potraviny – obecná doporučení**

Pacientům je doporučováno, aby po PV velmi pomalu zařadili do jídelníčku potraviny s vysokým podílem energie a proteinů a sníženým obsahem vlákniny. Tato počáteční dieta má zabránit hmotnostnímu úbytku a redukovat střevní potíže (53).

## 11 METODY HODNOCENÍ NUTRIČNÍHO STAVU PACIENTŮ

Existuje řada metod, kterými lze hodnotit nutriční stav, avšak žádná z nich není přímo specifická pro pacienty s allo HSCT. Vhodné jsou screeningové dotazníky, které mohou být použity společně s fyzikálním vyšetřením, biochemickými markery a antropometrií. Přínosem pro měření tělesné kompozice u pacientů s allo HSCT se ukázala analýza pomocí bioelektrické impedance (54). Pomocí bioimpedance lze stanovit množství tělesného tuku (FM – fat mass), tuku prostou tělesnou hmotu (FFM – fat free mass, LBM – lean body mass) celkovou tělesnou tekutinu (TBW – total body water), tělesný protein a kostní minerály. Dalším ukazatelem je fázový úhel (PA – phase angle), jeho snížená hodnota může odrážet ztrátu svalové hmoty. Studie, která se zabývala měřením PA, ukázala, že pacienti s velmi nízkou hodnotou zjištěnou v pretransplantační fázi mají zvýšené riziko úmrtí v prvních dvou letech po transplantaci (54).

### 11.1 Screeningové dotazníky

Vzhledem k častému postižení GIT traktu, exokrinní i endokrinní funkce pankreatu a jaternímu postižení, které může vyústit až do obrazu primární biliární cirhózy, jsou pacienti ohroženi především v iniciační fázi onemocnění malnutricí, dysfagií a malabsorpcí. Z těchto důvodů je vhodné u pacientů provést nutriční screening, ve kterém se hodnotí váhový úbytek v časovém období, BMI pacienta a některé biochemické parametry v rámci anamnézy i příjem potravy a potravních zvyklostí. Pro nutriční hodnocení onkologických pacientů a pacientů s GVHD byl použit dotazník PG-SGA®, který je doporučován americkou společností pro enterální a parenterální výživu (ASPEN). Studie probíhala na 210 pacientech a ukázala, že 29 % (60/210) pacientů s cGVHD trpí podvýživou. Dotazník zahrnuje čtyři komponenty generované pacientem (hmotnost, příjem potravy, příznaky a funkční stav). Dále je součástí odborná část, která hodnotí stav onemocnění, metabolický stres a fyzikální vyšetření. Komponenty metabolického stresu mohou zahrnovat sepse, neutropenické horečky, nádorové choroby a užívání kortikosteroidů. Dále se zaznamenává věk pacienta, přítomnost dekubitů a otevřených ran. Fyzikální složka zahrnuje ztrátu subkutánního tuku, svalovou ztrátu, přítomnost edému nebo ascitu. Použití tohoto dotazníku ukázalo, že napomáhá ke dřívější diagnóze výživových deficitů u pacientů s cGVHD (55).

## 11.2 Bioelektrická impedance (BIA)

Metoda bioelektrické impedance (BIA) je založená na rozdílech v šíření střídavého elektrického proudu různé intenzity v různých biologických strukturách. Tukuprostá tkáň (FFM) obsahuje vysoký podíl vody a iontů a je dobrým vodičem na rozdíl od tkáně tukové, ve které je nižší zastoupení vody a elektrolytů a chová se tedy vůči procházejícímu proudu jako izolátor. Elektrická impedance je odpor vodiče (či systému) při průchodu střídavého elektrického proudu. Parametry, na kterých závisí velikost elektrické impedance, jsou složení a uspořádání měřené tkáně (56). Velikost odporu závisí na frekvenci, délce vodiče, jeho konfiguraci a průřezu. Elektrický odpor membrán vůči střídavému proudu nazýváme impedancí membrán (I). Impedance membrán zahrnuje výše zmíněný odpor (rezistenci, R) a reaktanci ( $X_c$ ), která podává informaci o tom, o kolik je zpožděn proud procházející měřeným systémem. Vztah mezi impedancí, rezistencí a reaktancí vyjadřuje následující rovnice:

$$I^2 = R^2 + X_c^2$$

Tuková a kostní tkáň mají vysoký odpor oproti tkáním s přítomností vyššího množství vody a elektrolytů (krev a ostatní tělní tekutiny, svalová hmota, kůže). Při měření se využívá střídavý elektrický proud o nízké intenzitě kolem 400 – 800  $\mu\text{A}$  a o frekvenci 1 - 1000 kHz. Buněčné membrány způsobují kapacitní reaktanci  $X_c$  (zpoždění procházejícího elektrického proudu). Zdravé buňky mají větší reaktanci (měření vykazuje větší zpoždění). Vyšší hodnoty reaktance ukazují na lepší buněčnou integritu a zdraví buněčných membrán (56).

### 11.2.1 Parametry měřitelné metodou BIA (TBW, ICW, ECW, FFM)

Základní proměnnou, kterou BIA měří, je celková voda (TBW, total body water). Její množství je závislé na věku, pohlaví a tělesné hmotnosti. Průměrné množství celkové tělesné vody se u dospělého muže pohybuje kolem 63 % a u dospělé ženy 53 %. Nejvíce vody je v krvi a v ostatních tělních tekutinách (91 – 99 %), ve svalové tkáni (75 – 80 %) a v kůži. Podstatně menší množství se nachází v tukové tkáni (10 %) a v kostech (22 %). Nitrobuněčná voda (ICW, intracellular water) tvoří u dospělého muže asi 40 % tělesné hmotnosti (30 l u 75 kg muže), neboli 66 % veškeré tělesné vody. Mimobuněčná voda (ECW, extracellular water) se podílí na celkové tělesné hmotnosti asi 20 %. Ženy mají množství tělesné vody nižší, intracelulární voda tvoří asi 32 %, extracelulární voda 21 %.

Nižší podíl vody u žen souvisí s vyšším zastoupením tuků v celkovém tělesném složení. Míra hydratace se snižuje s věkem. U 70 letých jedinců může TBW dosáhnout jen 40 %. S nárůstem tukové složky dochází k poklesu TBW (56).

Tukuprostá hmota (FFM) je dána rozdílem mezi celkovou hmotností a hmotností tělesného tuku. Je určena rovnicí:

$$FFM = TBW \times 0,732^{-1}$$

Hodnota 0,732 (73,2 %) představuje průměrnou hydrataci tukuprosté hmoty u dospělých. Tukuprostou hmotu tvoří svalstvo (60 %), opěrné a pojivové tkáně (25 %) a vnitřní orgány (15 %). FFM je tudíž heterogenní komponentou a poměr jejích složek je variabilní v závislosti na věku, pohybové aktivitě a dalších exo- i endogenních faktorech. Kosterní svalstvo u dospělých jedinců tvoří okolo 40 % tělesné hmotnosti (56).

#### *11.2.2 Nevýhody bioimpedačního měření*

Hlavním nedostatkem bioimpedančních měření je předpoklad homogenity lidského těla. Hydratace tukuprosté hmoty se pohybuje v rozmezí 61 – 82 %. U dospělých se jako průměrná hydratace tukuprosté hmoty uvádí hodnota 73 %. Pro každou skupinu měřených jedinců by tak měla být stanovena odpovídající predikční rovnice, která by přesněji určila hodnotu hydratace v této skupině. To však není z praktického hlediska možné a navíc přístroje ani hodnoty predikčních rovnic neuvádí. Z tohoto důvodu může být měření u pacientů se změněnou hydratací nepřesné. Chyba z použití neadekvátních predikčních rovnic může dosahovat až 80 % z naměřené hodnoty. Stav hydratace, doba odstupu od pohybové aktivity či příjmu potravy tak může podhodnotit zastoupení podkožního tuku. Dalším problémem je nepřesnost měření při chybě ze strany obsluhy nebo pacienta. V takovém případě může chyba dosahovat 3 %. Měření by tak mělo být provedeno při dodržení konkrétních standardních podmínek (56).

### **11.3 Fázový úhel**

Vztah mezi reaktancí a odporem popisuje fázový úhel (PA,  $\alpha$ ). PA silně koreluje se zdravím buněk a zvyšuje přesnost bioimpedanční analýzy. PA determinuje distribuci vody mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem. Fázový úhel pro zdravou populaci se pohybuje v rozmezí 6° – 9° v závislosti na pohlaví. Nižší hodnoty fázového úhlu

znamenaí nízkou reaktanci a tedy poruchu selektivní propustnosti buněčné membrány. Vyšší fázový úhel je ukazatelem vysoké reaktance a znamená velké množství neporušených buněčných membrán a tělesné hmoty (BCM – body cell mass). Výhodou měření fázového úhlu je jeho použitelnost u pacientů, kteří mají pozměněnou distribuci tekutin, neboť jako jediný z měřených parametrů nezávisí na predikčních rovnicích (56).

Autoři mnoha studií se snažili o vytvoření hraničních hodnot PA, a to buď na základě průměrných, nebo nejnižších hodnot především na základě srovnání se zdravou populací. Hlavním úskalím těchto metod bylo, že nebyly přenosné pro další populaci a nezohledňovaly determinanty PA a nemohly tak sloužit dalším klinickým účelům. Pro klinické účely se ukázala přínosná rozsáhlá německá databáze, která byla provedena u 15 605 dětí a 214 732 dospělých. Zohledňuje věk, pohlaví a BMI. Výsledky databáze byly porovnány s dříve publikovanými referenčními hodnotami ze Spojených států a Švýcarska a ukázalo se, že právě pohlaví, věk a BMI jsou hlavními determinanty hodnoty fázového úhlu u dospělých a dětí. Dalším srovnáním se v této studii ukázalo, že fázový úhel klesá s klesajícím věkem, pravděpodobně v důsledku snížené reaktance, která může souviset s postupnou ztrátou svalové hmoty. Muži mají vyšší hodnotu PA než ženy vlivem vyššího zastoupení svalové hmoty. Obecně fázový úhel stoupá se vzrůstajícím BMI vlivem zvýšeného počtu svalových i tukových buněk. Zajímavé je, že tato asociace se týká pouze hodnot BMI méně než 30 kg/m<sup>2</sup>. V případě, kdy BMI dosahuje hodnot více než 40 kg/m<sup>2</sup>, dochází k inverzní korelaci pravděpodobně v důsledku hyperhydratace u obézních pacientů (57).

#### **11.4 Bioelektrická impedanční vektorová analýza (BIVA)**

Bioelektrická impedanční vektorová analýza byla navržena profesorem Piccolim. Jedná se o grafické znázornění odporů (impedancí) lidského těla (jeho částí a struktur) pomocí souřadnic (58). Vektor impedance je změřen přímo bez závislosti na regresních rovnicích. Jedná se o semikvantitativní metodu, díky které lze odhalit nerovnováhu tekutin v těle. Čím větší je zastoupení tělních tekutin, tím nižší je odpor. Jednotlivé vektory jsou porovnávány s referenčními hodnotami v podobě elips s tolerancemi 50, 75 a 95 % referenčních hodnot, které vycházejí z měření zdravé populace stejného pohlaví a rasy. Hlavní osa elipsy ukazuje na stav hydratace a vedlejší osa na zastoupení buněčné hmoty. Naměřené hodnoty se promítají do typických pozic v rovině elipsy (58).



# **PRAKTICKÁ ČÁST**

## **12 CÍLE PRÁCE**

Cílem této práce bylo popsat výživový stav pacientů s chronickou GVHD po alogenní transplantaci hematopoetických buněk a zjistit, jakým způsobem se dlouhodobá imunosupresivní léčba projevila na změně tělesného složení a jaké jsou stravovací návyky a pohybová aktivita těchto pacientů.

### **Výzkumná otázka**

Jakým způsobem GVHD ovlivňuje tělesné složení a laboratorní parametry?

## **13 POPIS VLASTNÍHO VÝZKUMU**

### **13.1 Design výzkumu**

Výzkum v rámci bakalářské práce byl proveden na pacientech ÚHKT, konkrétně na pacientech MUDr. Markéty Šťastné Markové, CSc. a MUDr. Veroniky Válkové, CSc. Hodnocení tělesného složení bylo provedeno na pracovišti IV. Interní kliniky VFN v Praze ve spolupráci s doc. MUDr. Františkem Novákem, Ph.D. Výzkum měl tři části: hodnocení tělesného složení, laboratorní parametry a posouzení životního stylu formou dotazníku. Před vlastním výzkumem všichni pacienti podepsali informovaný souhlas (viz příloha I., str. 60)

### **13.2 Metody tvorby dat**

Pro hodnocení tělesného složení byl použit multifrekvenční segmentální analyzátor Tanita MC-780 MA, pracující s kombinovaným zdrojem stejnosměrného a střídavého proudu o frekvenci 5 kHz, 50 kHz, 250 kHz a proudem do 90 $\mu$ A. Z bioimpedačního měření byly získány následující parametry: BMI, tělesná hmotnost, množství tělesného a viscerálního tuku, FFM, svalová hmota, TBW, ECW, ICW, impedance, odpor, kapacitance a fázový úhel.

Laboratorní parametry pacientů byly získány z předešlých měření uvedených v databázi ÚHKT. Sledovanými parametry byly: glykémie, triglyceridémie a cholesterolémie. Laboratorní hodnocení probíhalo podle standardní metodiky Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN.

Součástí sledování pacientů bylo i zevrubné posouzení životního stylu pacientů s cGVHD. Dotazníkové šetření vycházelo ze standardního dotazníku PG-SGA<sup>®</sup> (ASPEN), z nějž byla použita část subjektivního hodnocení pacienty (změna hmotnosti za poslední 2 týdny, přítomnost příznaků ovlivňujících příjem stravy za poslední 2 týdny, příjem stravy za poslední měsíc a posouzení pohybové aktivity za poslední měsíc). Kromě toho byli pacienti navíc dotazováni na charakter a frekvenci pohybové aktivity. Součástí dotazníku byla i část hodnotící stravovací zvyklosti, její provedení probíhalo formou jednorázového dotazování. Vzor kompletního dotazníku je v příloze II (str. 61).

### **13.3 Výzkumný soubor**

Výzkumným souborem bylo 31 ambulantních pacientů s chronickou GVHD. Jediným kritériem pro výběr pacientů byla diagnostikovaná cGVHD. Zjišťované parametry byly porovnávány s kontrolní skupinou, kterou tvořilo 24 ambulantních pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických buněk bez diagnostikované GVHD. Měření probíhalo v rozmezí několika měsíců vždy v rámci pravidelné ambulantní kontroly.

### **13.4 Metody analýzy dat**

Pro hodnocení tělesného složení byl použit software GMON PRO multifrekvenčního segmentálního analyzátoru Tanita MC-780 MA. Získaná data byla zpracována v programech GraphPad Prism 7.03 a Microsoft Office Excel. Pro statistické hodnocení byl použit Mann – Whitneyův test.

## 14 VÝSLEDKY

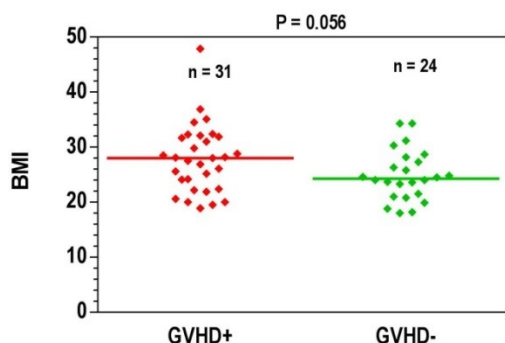
U 31 pacientů s GVHD a 24 pacientů bez GVHD byly hodnoceny ukazatele tělesného složení, laboratorní parametry a zároveň u nich bylo provedeno dotazníkové šetření zaměřené na stravovací a pohybové zvyklosti. Souhrn všech výsledků je uveden v příloze III (str. 62 – 69).

### 14.1 Ukazatele tělesného složení

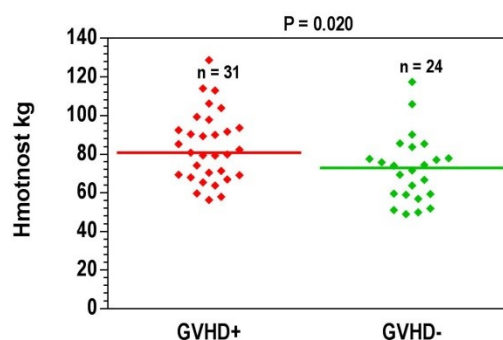
Z ukazatelů tělesného složení byly stanoveny hodnoty BMI, tělesná hmotnost (v kg), celkový tělesný tuk (v kg a %), viscerální tuk (v kg a %), FFM (v kg a %), svalová hmota (v kg a %), TBW, ICW a ECW (vše v kg a %), impedance, odpor a kapacitance (vše v  $\Omega$ ) a fázový úhel. Jednotlivé ukazatele byly stanoveny a hodnoceny u pacientů s GVHD a bez GVHD zvlášť pro muže i ženy. Pro větší přehlednost byly pro grafické znázornění vybrány souhrnné hodnoty pacientů s a bez GVHD (mužů a žen dohromady).

#### 14.1.1 Hodnota BMI a tělesná hmotnost

Průměrná hodnota BMI ve skupině pacientů s GVHD dosahovala u mužů hodnot 27,5 a u žen 28,3. Ve skupině pacientů bez GVHD dosahovalo BMI hodnot u mužů 26,0 a u žen 24,3. Muži s GVHD měli v porovnání s kontrolní skupinou o 6 % vyšší hodnotu BMI, zatímco ženy o 16 %. Rozdíl zjištěných hodnot BMI u pacientů s GVHD a pacientů bez GVHD byl na hranici statistického významu ( $P = 0.056$ ; **Obr. 1**). Tělesná hmotnost ve skupině s GVHD byla 86 kg u mužů a 79 kg u žen. V kontrolní skupině byla tělesná hmotnost nižší jak u mužů (85,4 kg), tak u žen (65,6 kg). Vyšší hmotnost pacientů s GVHD v porovnání s pacienty bez GVHD se ukázala jako statisticky signifikantní, speciálně ve skupině žen ( $P = 0.020$ ; **Obr. 2**).



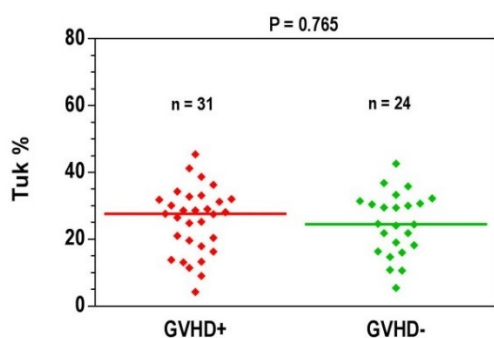
**Obr. 1:** Srovnání BMI pacientů s GVHD a bez GVHD



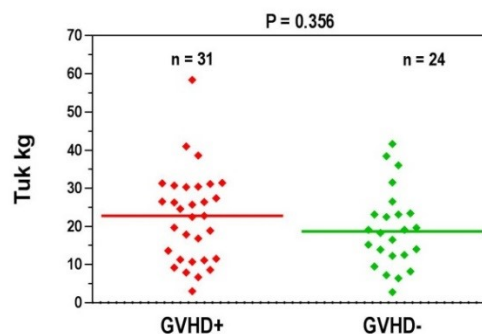
**Obr. 2:** Srovnání hmotnosti pacientů s GVHD a bez GVHD

### 14.1.2 Množství tělesného a viscerálního tuku

Průměrné zastoupení tělesného tuku u pacientů s GVHD tvořilo u mužů 23,0 % a u žen 33,1 %. Ve skupině pacientů bez GVHD dosahovaly hodnoty u mužů 19,3 % a u žen 31,3 %. Muži s GVHD měli o 19 % vyšší zastoupení tuku než muži bez GVHD. Podíl tuku u žen s GVHD byl o 6 % vyšší než u žen bez GVHD ( $P = 0.765$ ; **Obr. 3**). Celkové množství tuku ve skupině s GVHD bylo 19,9 kg u mužů a 26,1 kg u žen, zatímco muži kontrolní skupiny měli 16,5 kg a ženy 20,6 kg. Celkové množství tuku tak bylo vyšší pro skupinu GVHD pacientů ( $P = 0,356$ ; **Obr. 4**).

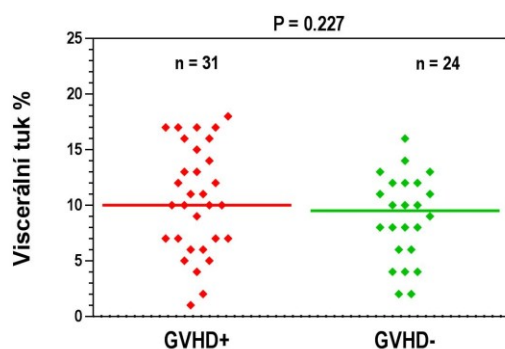


**Obr. 3:** % tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD

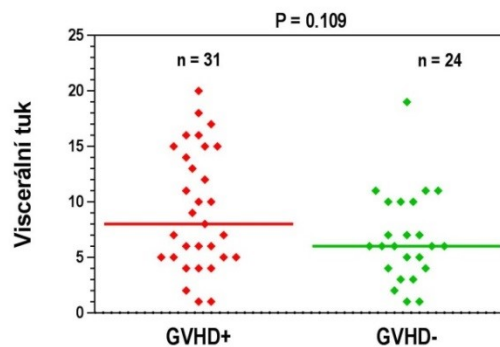


**Obr. 4:** Množství tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD

Průměrná hodnota viscerálního tuku u mužů s GVHD dosahovala hodnot 10,4 kg a u žen 7,5 kg. Ve skupině bez GVHD byly naměřeny průměrné hodnoty u mužů 8,8 kg a u žen 5,7 kg. U mužů s GVHD byla zjištěna o 18 % vyšší hodnota viscerálního tuku oproti skupině mužů bez GVHD. U žen s GVHD byla naměřeno o 9 % vyšší hodnota tuku než u žen kontrolní skupiny bez GVHD ( $P = 0.227$ ; **Obr. 5**), ( $P = 0.109$ ; **Obr. 6**).



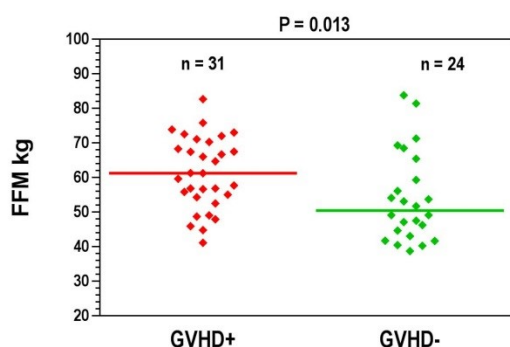
**Obr. 5:** % viscerálního tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD



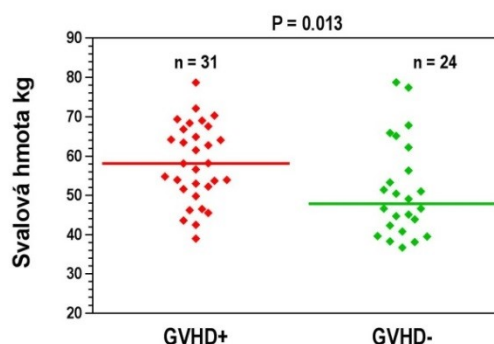
**Obr. 6:** Množství viscerálního tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD

### 14.1.3 FFM a svalová hmota

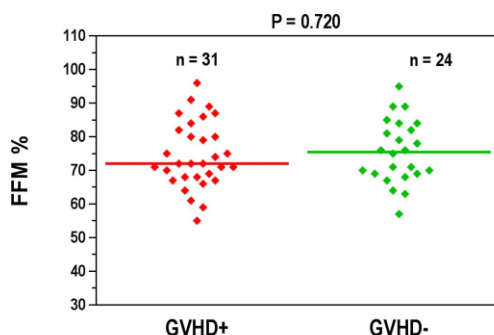
Množství FFM u pacientů s GVHD dosahovalo průměrných hodnot u mužů 66,2 kg a u žen 53,2 kg. Ve skupině pacientů bez GVHD byla naměřena průměrná hodnota u mužů 69,0 kg a u žen 46,6 kg. Rozdíl hodnot FFM pacientů obou skupin je statisticky signifikantní ( $P = 0.013$ ; **Obr. 7**). Stejně tak se ukázal statisticky významný rozdíl v množství svalové hmoty u pacientů s GVHD, ve srovnání s pacienty bez GVHD ( $P = 0.013$ ; **Obr. 8**). Procento složky FFM a svalové hmoty z celkového tělesného složení bylo naměřeno u skupiny pacientů s GVHD nižší v porovnání se skupinou pacientů bez GVHD ( $P = 0.720$ ; **Obr. 9**), ( $P = 0.759$ ; **Obr. 10**).



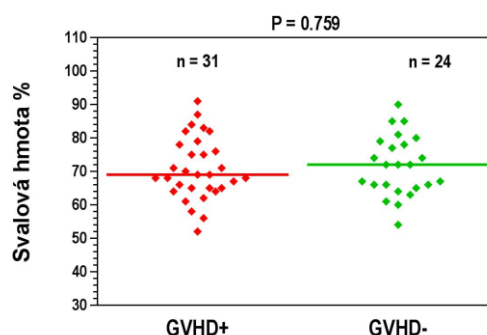
**Obr. 7:** Množství FFM (fat free mass) u pacientů s GVHD a bez GVHD



**Obr. 8:** Množství svalové hmoty u pacientů s GVHD a bez GVHD



**Obr. 9:** Složka FFM % u pacientů s GVHD a bez GVHD

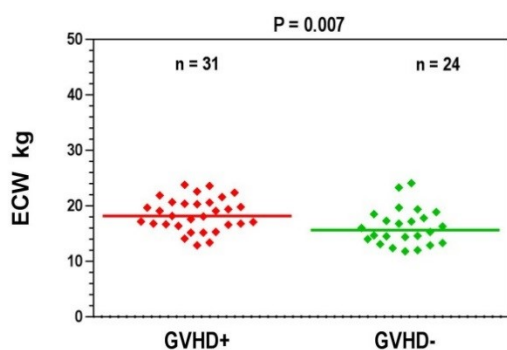


**Obr. 10:** Složka svalové hmoty % u pacientů s GVHD a bez GVHD

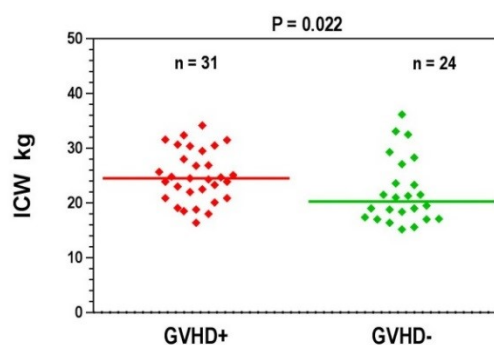
### 14.1.4 Množství TBW a její složky ECW a ICW

Množství extracelulární vody i intracelulární vody dosahovalo absolutně vyšších hodnot u pacientů s GVHD na rozdíl od pacientů bez GVHD. Průměrné hodnoty ECW u

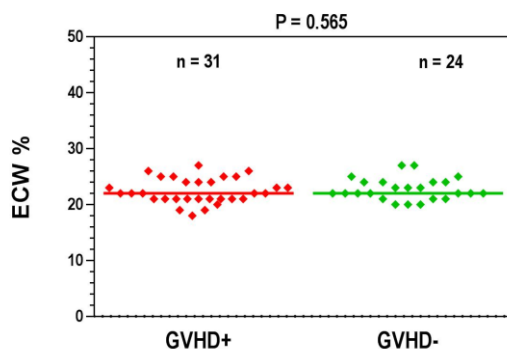
pacientů s GVHD byly naměřeny u mužů 19,6 kg a u žen 16,7 kg. Muži bez GVHD měli ECW 19,7 kg a ženy 14,4 kg. ICW u mužů s GVHD bylo 27,4 kg a u žen 21,0 kg. Muži bez GVHD měli ICW 28,4 kg a ženy bez GVHD 18,6 kg. Rozdíl v množství ECW a ICW mezi pacienty obou skupin se ukázal jako statisticky signifikantní ( $P = 0.007$ ; **Obr. 11**), ( $P = 0.022$ ; **Obr. 12**). U žen s GVHD byl zjištěn podíl ECW z celkového tělesného složení o 5 % nižší oproti skupině žen bez GVHD, u mužů nebyl zjištěn významný rozdíl. Podíl ICW z celkového tělesného složení se ukázal u skupiny mužů s GVHD o 6 % a u žen o 7 % nižší oproti skupině bez GVHD ( $P = 0.565$ ; **Obr. 13**), ( $P = 0.707$ ; **Obr. 14**).



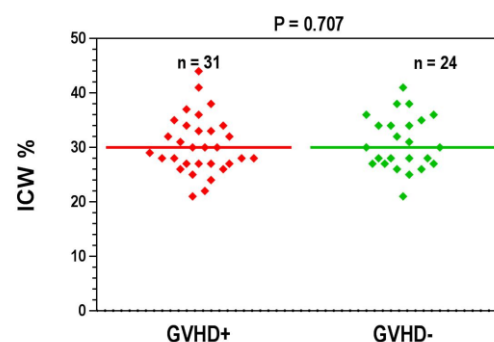
**Obr. 11:** Množství extracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD



**Obr. 12:** Množství intracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD



**Obr. 13:** Podíl extracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD

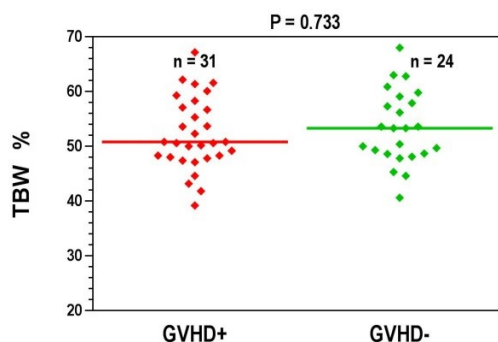


**Obr. 14:** Podíl intracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD

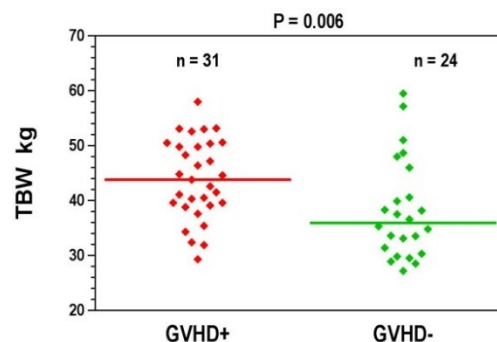
Procento celkové tělesné vody TBW dosahovalo ve skupině pacientů s GVHD u mužů 55,7 % a u žen 48,4 %. V kontrolní skupině bez GVHD u mužů byla TBW 57,6 % a u žen 51,3 %. Zjištěný nižší podíl TBW u pacientů s GVHD není statisticky významný ( $P = 0.733$ ; **Obr. 15**).

Množství celkové tělesné vody dosahovalo u mužů 47,0 kg a u žen 38,9 kg ve skupině

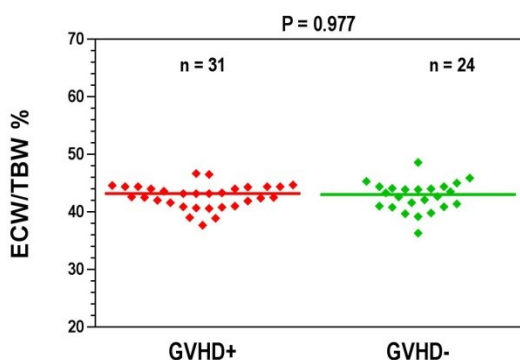
pacientů s GVHD. Ve skupině kontrolní bylo naměřeno množství TBW u mužů 48,6 kg u žen 33,1 kg. Rozdíl je statisticky významný ( $P = 0.006$ ; **Obr. 16**). Poměr ECW/TBW dosahoval ve skupině GVHD pacientů u mužů hodnoty 41,8 % a u žen 44,2 %. Ve skupině bez GVHD byla u mužů naměřena hodnota 40,6 %, u žen 43,7 %. Zjištěný poměr ECW/TBW se nelišil u obou měřených skupin ( $P = 0.977$ ; **Obr. 17**).



**Obr. 15:** Podíl celkové tělesné vody (TBW) u pacientů s GVHD a bez GVHD



**Obr. 16:** Množství celkové tělesné vody (TBW) kg u pacientů s GVHD a pacientů bez GVHD

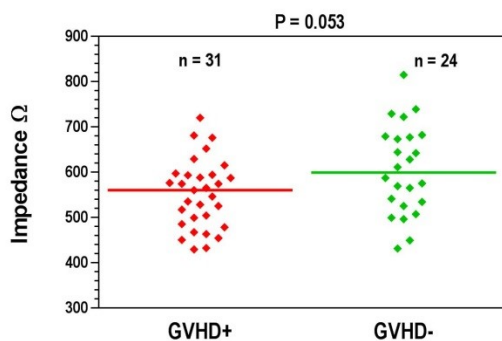


**Obr. 17:** Poměr ECW/TBW% u pacientů s GVHD a pacientů bez GVHD

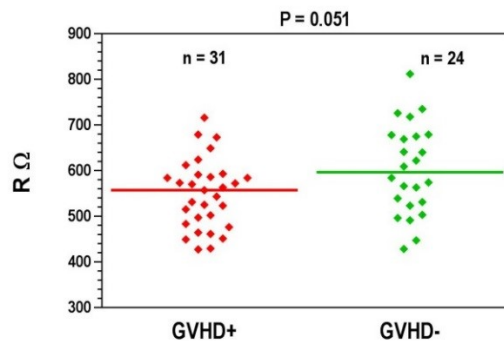
#### 14.1.5 Hodnota impedance a její složky

U obou skupin pacientů byla změřena impedance ( $Z$ ) a vypočítány její složky: odpor ( $R$ ) a kapacitance ( $X_c$ ). Průměrná impedance u mužů s GVHD dosahovala hodnot  $533 \Omega$  a u žen  $581 \Omega$ . V kontrolní skupině byly naměřeny hodnoty u mužů  $522 \Omega$  a u žen  $646 \Omega$ . Naměřené hodnoty byly vyšší ve skupině pacientů bez GVHD tento rozdíl již byl na hranici statistického trendu ( $P = 0.053$ ; **Obr. 18**), stejně jako složka odporu ( $R$ ) u pacientů s GVHD a pacientů bez GVHD ( $P = 0.051$ ; **Obr. 19**) a složka reaktance ( $P = 0.541$ ; **Obr. 20**).

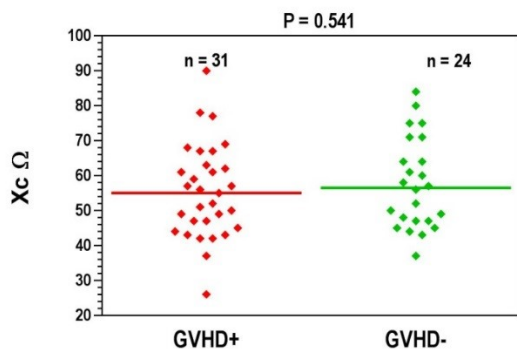




**Obr. 18:** Velikost hodnoty impedance u pacientů s GVHD a bez GVHD



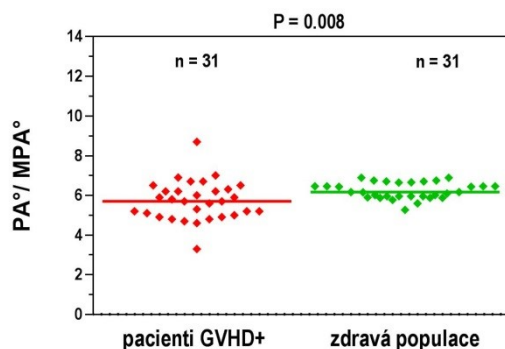
**Obr. 19:** Srovnání složky odporu (R) u pacientů s GVHD a bez GVHD



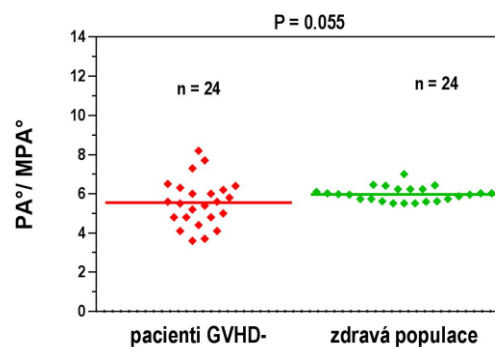
**Obr. 20:** Srovnání složky kapacitance ( $X_c$ ) u pacientů s GVHD a bez GVHD

#### 14.1.6 Fázový úhel

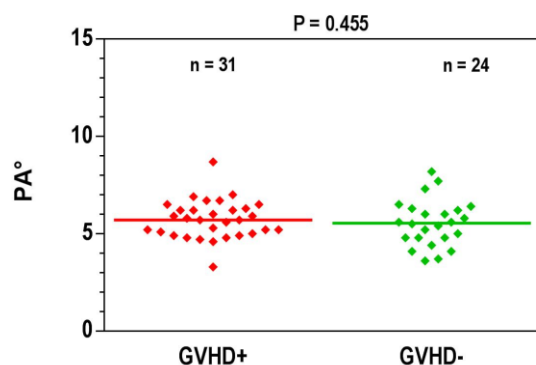
Při srovnání hodnot fázového úhlu PA u pacientů s GVHD se zdravou populací se ukázal rozdíl statisticky významný ( $P = 0.008$ ; **Obr. 21**). Průměrný PA u mužů a žen s GVHD dosahoval hodnot  $5,8^\circ$  a  $5,6^\circ$ . U zdravé populace byl naměřen průměrný PA u mužů  $6,4^\circ$  a u žen  $5,9^\circ$ . Při srovnání skupiny pacientů bez GVHD se zdravou populací byl zjištěný rozdíl PA na hranici statistického trendu ( $P = 0.055$ ; **Obr. 22**). Srovnání PA mezi skupinou pacientů s GVHD a bez GVHD neukázalo významný rozdíl ( $P = 0.455$ ; **Obr. 23**). Průměrné hodnoty PA pacientů bez GVHD: muži  $6,0^\circ$ , ženy  $5,3^\circ$ .



**Obr. 21:** Srovnání hodnot fázového úhlu u (PA) pacientů s GVHD se zdravou populací



**Obr. 22:** Srovnání hodnot fázového úhlu u (PA) pacientů bez GVHD se zdravou populací

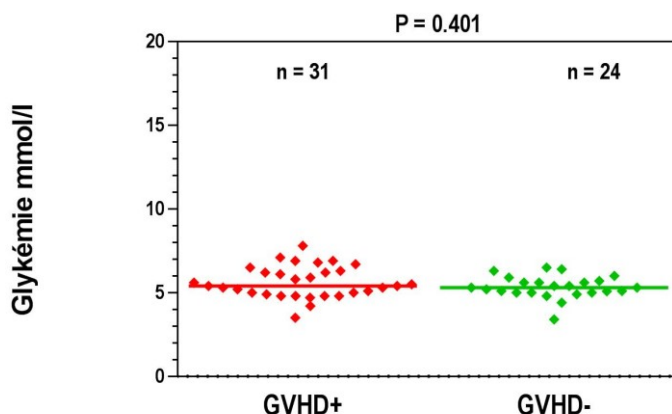


**Obr. 23:** Velikost fázového úhlu (PA) u pacientů s GVHD a bez GVHD

## 14.2 Laboratorní parametry

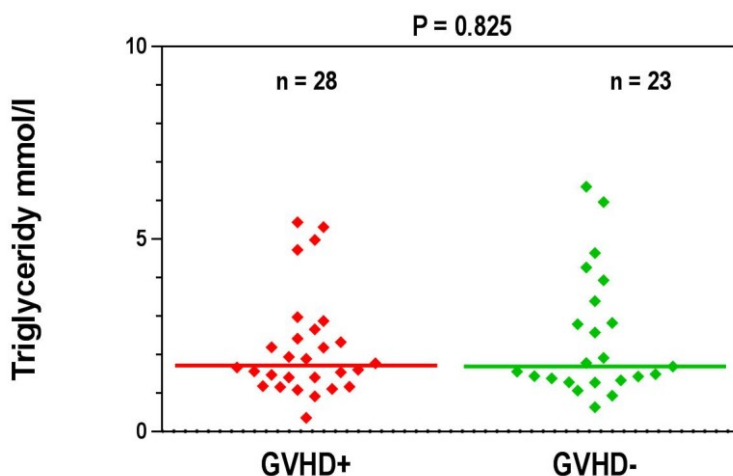
Dalšími sledovanými hodnotami byly laboratorní hodnoty glykémie, triglyceridů a cholesterolu.

Referenční hodnoty glykémie jsou 3,9 – 5,6 mmol/l. Průměrná hodnota glykémie u pacientů s GVHD byla 5,4 mmol/l a u kontrolní skupiny 5,3 mmol/l. Vyšší než průměrná hodnota glykémie byla naměřena u 42 % (13 pacientů) ve skupině GVHD, zatímco ve skupině bez GVHD byla zvýšená glykémie v 25 % případů (6 pacientů). Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl ( $P = 0.401$ ; **Obr. 24**).



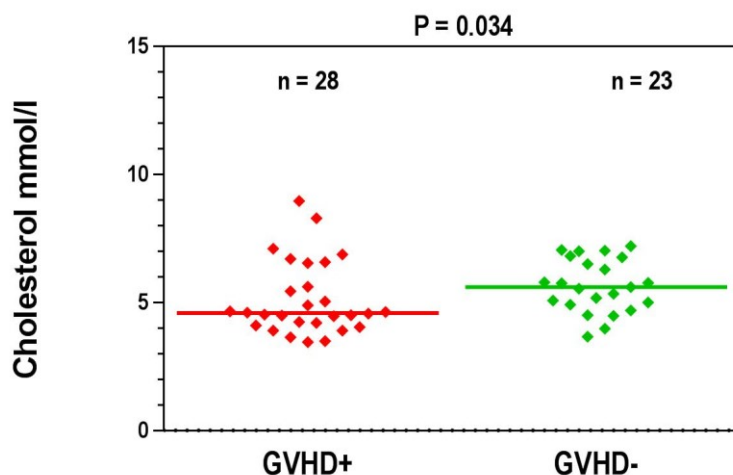
**Obr. 24:** Hodnota glykémie u pacientů s GVHD a bez GVHD

V případě triglyceridů jsou referenční hodnoty 0,45 – 1,7 mmol/l. Průměrná triglyceridémie u pacientů s GVHD byla 1,71 mmol/l a u kontrolní skupiny 1,69 mmol/l. Hodnoty triglyceridů byly zvýšeny nad průměrnou hodnotu u 50 % pacientů (14 pacientů) s GVHD a 48 % (11 pacientů) bez GVHD. Měření neprokázalo statisticky významný rozdíl ( $P = 0.825$ ; **Obr. 25**).



**Obr. 25:** Hodnota triglyceridů u pacientů s GVHD a bez GVHD

Pro celkový cholesterol jsou referenční hodnoty 2,9 – 5,0 mmol/l. Průměrná cholesterolémie u pacientů s GVHD byla 4,59 mmol/l a u kontrolní skupiny 5,61 mmol/l. Pacienti s GVHD měli tudíž oproti kontrolní skupině hladinu cholesterolu sniženou. U kontrolní skupiny byla cholesterolémie zvýšena nad průměrnou hodnotu dokonce u 74 % (17 pacientů), zatímco u pacientů s GVHD byla cholesterolémie zvýšena nad průměr jen u 36 % (10 pacientů). Tento rozdíl byl statisticky významný ( $P = 0.034$ ; **Obr. 26**).



Obr. 26: Hodnota celkového cholesterolu u pacientů s GVHD a bez GVHD

### 14.3 Dotazníkové šetření

Všech 31 pacientů s GVHD bylo dotazováno na změnu váhy v průběhu posledních dvou týdnů před měřením. 16 pacientů uvedlo, že se jejich váha nezměnila. U 6 pacientů došlo ke snížení váhy (ve dvou případech k cílenému snížení), u 9 pacientů se váha zvýšila.

Dále byli pacienti dotazováni na přítomnost příznaků, které ovlivnily jejich stravování v průběhu posledních dvou týdnů. 19 pacientů s GVHD uvádělo, že nemá žádné problémy s příjmem potravy. U 6 pacientů se vyskytlo sucho v ústech a problém s vnímáním chuti jídla. Léze v dutině ústní, kvůli kterým byl příjem potravy snížen, se vyskytly u 3 pacientů. Průjem a zácpa se vyskytovaly u 6 pacientů. 5 pacientů popisovalo nechutenství a pocit plnosti. Často uváděným příznakem, který snižoval příjem stravy, byla únava.

Při porovnání současného příjmu stravy za poslední měsíc v porovnání s běžným příjmem hodnotilo 21 pacientů příjem stravy beze změny, nižší příjem uvádělo 7 pacientů a vyšší 3 pacienti.

Hodnocena byla také fyzická aktivita pacientů, skupina 5 pacientů uváděla, že se necítí nejlépe a méně než polovinu dne tráví posedáváním nebo poleháváním. 16 pacientů uvádělo, že se necítí nejlépe a jsou více méně schopni jen svých obvyklých aktivit. 10 pacientů se věnuje pravidelné pohybové aktivitě, která u 6 pacientů představuje 2 - 3x týdně chůzi 3 – 5 km. 4 pacienti se věnují pravidelně rychlé chůzi 30 min denně, cvičení jógy (1,5 hod/den), taekwondu a 1 pacient udával fyzicky náročné zaměstnání. Jako nejčastější důvod snížené pohybové aktivity uváděli pacienti únavu a potíže s dechem.

Dále byly u pacientů hodnoceny jejich stravovací návyky formou dotazování na pravidelnost a zastoupení jednotlivých typů potravin. Většina pacientů (28) uvedla příjem

stravy 3 – 5x denně s pravidelným příjmem mléčných výrobků a masa všech druhů 4 – 5x týdně. Dva pacienti uvedli alergické projevy při požití ryby, které se před transplantací neobjevovaly. Příjem ryb 1x týdně uvedla většina pacientů. Denní příjem ovoce 2 – 3 kusy nejčastěji formou svačiny uvedla většina pacientů. Zelenina se v jídelníčku objevovala průměrně 4x do týdne v množství méně než 300 g u většiny pacientů. 6 pacientů nezařazuje do jídelníčku zeleninu žádnou. Velmi často pacienti uvádí zvýšenou chuť na sladká jídla a pocit hladu v souvislosti s léčbou kortikoidy.

## 15 DISKUZE

V rámci zhodnocení nutričního stavu bylo u pacientů provedeno měření na multifrekvenčním segmentálním analyzátoru. Hodnoceno bylo BMI, tělesná hmotnost, zastoupení tuku, FFM, podíl svalové hmoty a množství celkové tělesné vody, fázový úhel, impedance a laboratorní parametry u pacientů s chronickou GVHD a u pacientů bez přítomnosti této komplikace.

### 15.1 Tělesné složení

Hodnoty BMI, tělesné hmotnosti a podílu tuku (jak celkového tak viscerálního) byly vyšší u pacientů s GVHD než v kontrolní skupině. Tento trend byl z výsledků patrný i přesto, že některé z těchto parametrů nedosahovaly statistické významnosti. To mohlo být způsobeno nižší homogenitou hodnot ve skupině s GVHD, jelikož tyto hodnoty obecně vykazovaly vyšší variabilitu. V souladu s tímto trendem byly i některé další měřené parametry. Množství FFM, svalové hmoty a celkové tělesné vody (TBW) u pacientů s GVHD bylo v absolutní hodnotě vyšší než v kontrolní skupině, ovšem v relativním vyjádření vyšel procentuální podíl těchto tří parametrů oproti kontrolní skupině nižší. Celkově nižší podíl svaloviny a tělesné vody odpovídá již zmíněné vyšší hodnotě BMI a tělesné hmotnosti, jak dokládá např. Pastucha et al. (56).

I přes nižší statistickou významnost poukazují výsledky měření na určité odlišnosti v tělesném složení mezi oběma skupinami. Pacienti s GVHD častěji trpí nadváhou a obezitou, mají méně svalové hmoty a více tělesného tuku. Tato skutečnost je pravděpodobně důsledkem léčby kortikoidy, které jsou léky první volby u rozvinuté GVHD (4). Kortikoidy mění tělesné složení, neboť působí katabolicky na svalovou tkáň a anabolicky na tukovou tkáň (59).

Z měření vyplývá, že celková impedance klesá s rostoucím BMI, což se dá vysvětlit celkově větším průřezem těla vedoucího proud u lidí s vyšší hmotností. Tato závislost byla z naměřených dat zřejmá u všech skupin s výjimkou skupiny žen s GVHD, kde byla naměřena impedance víceméně nezávislá na BMI a v průměru o 10% nižší, než u kontrolní skupiny. U mužů s GVHD byla průměrná impedance mírně vyšší než u pacientů bez GVHD. Reaktanční složka impedance byla u pacientů s GVHD (mužů i žen) v průměru zhruba o 3% nižší než u pacientů bez GVHD. Složka reaktance ukazuje na stav buněčných membrán a na výslednou integritu buněk, přičemž zdravější buňky vykazují větší reaktanci

(56). Snížená reaktance u pacientů s GVHD tak poukazuje na zhoršenou kvalitu buněčných membrán.

Dalším měřeným parametrem byla hodnota fázového úhlu. Jak uvádí Pastucha et al. (56), tento parametr je použitelný i pro pacienty se změněným stavem hydratace. Výsledky bioimpedančního měření prokázaly, že pacienti s GVHD mají sníženou hydrataci, a tudíž lze i u těchto pacientů s výhodou použít právě měření fázového úhlu. Hodnoty naměřené u pacientů s i bez GVHD byly porovnány s hodnotami pro zdravou dospělou populaci uvedenými v databázi autorů Bosy-Westphal et al. (57). Při srovnání pacientů s GVHD se zdravými jedinci se ukázala hodnota změřeného fázového úhlu jako významně nižší. Stejně tak nižší byly i hodnoty fázového úhlu kontrolní skupiny při srovnání se skupinou zdravé populace. Měření obou skupin také ukázalo na skutečnost, že fázový úhel u pacientů s i bez GVHD nekoreluje s hodnotou BMI.

## **15.2 Laboratorní parametry**

V rámci stanovení laboratorních parametrů byly měřeny hodnoty glykémie, triglyceridů a celkového cholesterolu.

Statistické zhodnocení neprokázalo významný rozdíl v hodnotách glykémie mezi pacienty s GVHD a kontrolní skupinou, nicméně pacienti s GVHD měli častěji hyperglykémii (42 % pacientů). Hyperglykémie a porucha glukózové tolerance bývají častým nálezem u pacientů podstupujících transplantaci a jsou důsledkem účinku glukokortikoidů, imunosupresiv a PV. Mezi faktory spojené s hyperglykemií během prvních dnů po transplantaci patří: vyšší hodnota BMI a inzulinová rezistence, použití takrolimu a glukokortikoidů, myeloablativní kondicionace s celkovým ozářením těla a použití celkové PV (60). Narušená glukózová tolerance a vysoké hodnoty BMI jsou považovány za rizikové faktory v patogenezi akutní GVHD (61). Tento fakt je dalším vysvětlením toho, proč mají pacienti s GVHD častěji hyperglykémii, jak ukázaly výše uvedené výsledky.

Cetkovský et al. (4) uvádí, že jedním z důsledků dlouhodobé imunosupresivní léčby může být porucha lipidového spektra – hyperlipidémie a hypertriglyceridémie. Obdobně Marini et al. (62) označuje za příčinu dyslipidémie léčbu kortikoidy. Výsledky měření ukázaly, že obě skupiny pacientů (s GVHD i kontrolní skupina) mají hladinu triglyceridémie na horní referenční mezi. Mezi oběma skupinami nebyl statisticky

významný rozdíl, neboť imunosupresivní léčbu podstupují jak pacienti s GVHD, tak i pacienti bez ní. V případě stanovení celkového cholesterolu byla průměrná hodnota u pacientů kontrolní skupiny zvýšena na referenční mez, ovšem u pacientů s GVHD se cholesterolemie pohybovala lehce pod horní referenční mezí. Toto zjištění je v rozporu s tvrzením autorů Marini et al. (62), podle kterých je častou komplikací GVHD právě hypercholesterolemie. Z toho lze soudit, že pacienti s GVHD již dříve hypercholesterolemii měli a v současné době podstupují hypolipidemickou farmakoterapii, zatímco u pacientů kontrolní skupiny se výraznější hypercholesterolemie nerozvinula.

### **15.3 Dotazníkové šetření**

Většina pacientů uvedla problém s pohybovou aktivitou, jejíž úroveň byla oproti období před transplantací snížena. Nejčastějším důvodem snížení nebo absence pohybové aktivity byla únava a dýchací obtíže. Pacienti, kteří se věnovali pravidelné pohybové aktivitě, se cítili subjektivně lépe než pacienti se sníženou pohybovou aktivitou. U většiny pacientů není v důsledku GVHD výrazněji omezen příjem stravy. Vyšší zastoupení ovoce a zeleniny v jídelníčku měli pacienti, kteří vykonávali pravidelnou pohybovou aktivitu.

### **15.4 Výstup**

V odpovědi na výzkumnou otázku lze uvést, že přítomnost GVHD ovlivňuje jak tělesné složení, tak laboratorní parametry. Pacienti s chronickou GVHD jsou více ohroženi nadváhou, obezitou a komplikacemi s nimi spojenými. GVHD je spojena s vyšší tendencí k hyperglykémii, hypertriglyceridémii a hypercholesterolémii. Tato zjištění mimo jiné poukazují na zvýšené riziko rozvoje metabolického syndromu, nicméně tomuto aspektu se bakalářská práce přímo nevěnovala. Pro stanovení diagnózy metabolického syndromu by tak bylo vhodné sledovat u pacientů i další parametry, jakými jsou například obvod pasu a hodnota krevního tlaku.



## 16 ZÁVĚR

Výzkum prokázal, že existují rozdíly v tělesném složení u pacientů s GVHD a pacienty po allo HSCT bez rozvoje GVHD. Pacienti s GVHD měli vyšší hodnoty BMI, tělesné hmotnosti a podílu tuku. Tyto změny v tělesném složení zvyšují riziko rozvoje nadváhy, obezity a s nimi spojených komplikací. Bioimpedační měření také ukázalo, že pacienti po allo HSCT mají obecně nižší hodnotu PA, což vypovídá o zhoršeném stavu a funkci buněčných membrán. Přítomnost GVHD se projevila také ve změně laboratorních parametrů, přičemž pacienti s GVHD oproti kontrolní skupině měli častěji hyperglykémii a také nižší hladiny cholesterolu, což se dá vysvětlit probíhající farmakologickou léčbou u těchto pacientů, kteří jsou oproti pacientům bez GVHD více ohroženi hypercholesterolémií. Z dotazníkového šetření vyplynulo, že přítomnost GVHD významně omezuje, až znemožňuje pohybovou aktivitu, ale jen výjimečně ovlivňuje příjem stravy.

## POUŽITÁ LITERATURA

1. Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. Praha, *Triton*, 2001.
2. Fuji S, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic nutritional support in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21**: 1707-1713.
3. Slováček L, Jebavý L, Blažek M, Kmoníček M, Žák P. Transplantace kostní dřeně. *Vojenské zdravotnické listy* 2005; **č.3-4**: 125-134.
4. Cetkovský P, Mayer J, Starý J, Hričinová M, et al. Transplantace kostní dřeně a periferních hematopoetických buněk. Praha, *Galén*, 2016.
5. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft versus host disease and therapeutic targets. *The New England Journal of Medicine* 2017; **377**:2565-79.
6. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA et al. Comparative analysis of risk factors for acute GVHD and for chronic GVHD according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; **117**:3214-9
7. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic GVHD: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21(3)**: 389-401.
8. Tuncer HH, Rana N, Milani C, Darko A, Al-Homsi SA. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World Journal of Gastroenterology* 2012; **18(16)**:1851-1860
9. Taur Y, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014 Aug 14; **124(7)**:995-6.
10. Turcotte LM, et al. Metabolic Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation: At the Intersection of Treatment Toxicity and Immune Dysfunction. *Biol Blood Marrow transplant* 2016; **22(7)**:1159-1166
11. Haase J, Weyer U, Immig K, et al. Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation. *Diabetologia* 2014; **57**:562-571.
12. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013;2013-139239.
13. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; **18**:363-374.

14. Zaldivar F, McMurray RG, Nemet D, et al. Body fat and circulating leukocytes in children. *Int J Obes (Lond)* 2006;**30**:906-911.
15. Sousa S, Brion R, Lintunen M, et al. Human breast cancer cells educate macrophages toward the M2 activation status. *Breast Cancer Res.* 2015;**17**:101.
16. Winnicki M, Philips BG, Accurso V, et al. Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipients. *Circulation* 2001;**104**:384.
17. Kagan A, Haran N, Leshinsky L, et al. Serum concentrations of leptin in heart, liver and kidney transplant recipients. *Isr Med Assoc J* 2001;**4**:213.
18. Couto-Silvia AC, Trivin C, Esperou H et al, Changes in heigh, weight and plasma leptin after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2000;**26**:1205.
19. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, et al. Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly selected. *Clin Endocrinol* 2003;**58**:213.
20. Considine RV. Regulation of leptin production. *Rev Endcor Metab Disord* 2001;**2**:357.
21. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, et al. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002;**190**:91.
22. De Rosa V, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007;**26**(2):241-55.
23. Annalore C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A,et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;**41**:797-804.
24. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, Arai S, Johnston L, Martin PJ, Baker KS, Lee SJ, Burns LJ. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; **43**(1):49-54.
25. Zlatohlávek L, a kol. Klinická dietologie. Praha, Current Media, 2016; 63.
26. Akpek G, Chinratanalab W, Lee LA, Torbenson M, Hallick JP, Anders V et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; **9**: 46-51.
27. Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, et al. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;**10**: 320-327.

28. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host-disease:I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;**11**: 945-956.
29. Holler E. Risk assessment in hematopoietic stem cell transplantation: GvHD prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; **20**: 281-294.
30. Roberts S, Thompson J. Graft -vs- Host Disease: nutrition therapy in a challenging condition. *Nutr Clin Pract* 2005;**20**: 440-450.
31. Forchielli ML, Azzi N, Cadranel S, Paolucci G. Total parenteral nutrition in bone marrow transplant: what is the appropriate energy level? *Oncology* 2003;**64**:7-13.
32. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Lori AP, Rossi FF. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutri* 2002;**75**: 183-190.
33. Browning B, Thormann K, Seshadri R, Duerst R, Kletzel M, Jacobsohn DA. Weight loss and reduced body mass index: a critical issue in children with multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006;**37**:527-533.
34. Zauner C, Rabitsch W, Schneeweiss B, Schiefermeier M, Greinix HT, Keil F et al. Energy and substrate metabolism in patients with chronic extensive graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001;**71**:524-528.
35. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:517-520.
36. Stern JM, Chesnut Ili, Bruemmer B, Sullivan KM, Lenssen PS, Aker SN et al. Bone density loss during treatment of chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant* 1996;**17**:395-400.
37. Kreutz M, Eijsner G, Hahn J, Andreesen R, Drobnik W, Holler E. Variations in 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> serum levels during allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;**33**:871-873
38. Milligan DW, Quick A, Barnard DL. Vitamin B12 absorption after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1987; **40**: 1472-1474.
39. Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore. P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;**30**:785-792.

40. Boltong A, Keast R. The influence of chemotherapy on taste perception and food hedonic: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; **38**: 152-163.
41. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutri* 2002; **21**: 495-505.
42. McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega- 3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy* 2007; **27**: 715-728.
43. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; **34**: 1980-1990.
44. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; **44**: 413-425.
45. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 2010;**161**: 288-294.
46. Garside P, Hutton AK, Severn A, Liew FY, Mowat AM. Nitric oxide mediates intestinal pathology in graft-vs-host disease. *Eur J Immunol* 1992; **22**: 2141-2145.
47. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients . *Journal of Surgical Research* 2010; **2**:288-294
48. Van der Meij BS, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48(4)**:474-82
49. Nakao M,Chihara D, Niimi A.,et al. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone MarrowTransplant*, 2014; **49**:66-72.
50. Villarel, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *The New England Journal of Medicine*, 2011;**364**:1218-1229.
51. Walrath M, Bacon C, Foley S, Fung HC. Gastrointestinal side effects and adequacy of enteral intake in hematopoietic stem cell transplant patients. *Nutrition in Clinical Practice*, 2015;**30**:305-310.
52. Guieze R, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition* 2014;**33**:533-8.
53. Queensland Government , 2016 [online]. Dietitian/ Nutritionists from the Nutrition Education Materials , "NEMO", team. [cit. 11.2.2018] Dostupné z: <http://www.health.qld.gov.au/masters/copyright.asp>
54. Urbain P, et al. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol* 2013;**92**:(1) 111-9.

55. Bassim CW, et al. Malnutrition in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*, 2014;**49(10)**:1300-6.
56. Pastucha D a kol. Tělovýchovné lékařství. Praha, Grada, 2014.
57. Westphal AB, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wies S, Müller MJ. Phase Angle Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values by Age, Sex, and Body Mass Index. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2006;**30(4)**:309-16.
58. Piccoli A, Codognotto M, Piasentin P, Naso A. Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clinical Nutrition*, 2014;**33**:673-677.
59. Kršek M. Systémová kortikoterapie. Praha, Maxdorf, 2017.
60. Gebremedhin E, Behrendt CE, Nakamura R, Parker P, Salehian B. Severe hyperglycemia immediately after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation is predictive of acute graft-versus-host disease. *Inflammation*, 2013;**36(1)**: 177-185.
61. Szeluga DJ, et al. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res.*, 1987;**47(12)**:3309-16.
62. Marrini BL, Choi SW, Byersdorfer CA, Cronin S, Frame DG. The Treatment of dyslipidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015; **21(5)**:809-820.

## SEZNAM ZKRATEK

<b>Allo HSCT</b>	alogenní transplantace hematopoetických buněk
<b>APC</b>	antigen presenting cells, buňky prezentující antigen
<b>ASPEN</b>	Americká společnost pro enterální a parenterální výživu
<b>ATG</b>	antithymocytární globulin
<b>ATP</b>	adenosintrifosfát
<b>Auto HSCT</b>	autologní transplantace hematopoetických buněk
<b>BCM</b>	body cell mass
<b>BIA</b>	bioimpedance
<b>BIVA</b>	bioimpedanční vektorová analýza
<b>BMI</b>	body mass index
<b>CD4+, CD8+</b>	<u>diferenciační skupina povrchových glykoproteinů</u> T - lymfocytů
<b>cGVHD</b>	chronic graft versus host disease, chronická forma reakce štěpu proti hostiteli
<b>CML</b>	chronická myeloidní leukémie
<b>CMV</b>	cytomegalovirus
<b>DHA</b>	kyselina dokosahexaenová
<b>DNA</b>	kyselina deoxyribonukleová
<b>ECW</b>	extracellular water, extracelulární voda
<b>EPA</b>	kyselina eikosapentaenová
<b>EV</b>	enterální výživa
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	expirační sekundová kapacita / usilovná vitální kapacita
<b>FFM</b>	fat – free mass, netučná hmota
<b>FM</b>	fat mass, tuková hmota
<b>G – CSF</b>	granulocyte-colony stimulating factor , granulocytární colony stimulating factor CSF
<b>GIT</b>	gastrointestinální trakt
<b>GLA</b>	kyselina gama - linolenová
<b>GVHD</b>	graft versus host disease, reakce štěpu proti hostiteli
<b>GvL</b>	graft versus leukemia, reakce štěpu proti leukémii
<b>HDL</b>	high density lipoproteins, lipoproteiny s vysokou hustotou
<b>HLA</b>	human leucocyte antigen, hlavní histokompatibilní komplex člověka

<b>HRCT</b>	high resolution computed tomography, výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením
<b>HSCT</b>	hematopoietic stem cell transplantation, transplantace hematopoetických buněk
<b>I</b>	impedance
<b>ICW</b>	intracellular water, intracelulární voda
<b>IL-1, IL-6</b>	Interleukin – 1, interleukin – 6
<b>LBM</b>	lean body mass, beztuká hmota
<b>M1, M2 buňky</b>	makrofágy typu 1 a 2
<b>MALT</b>	mucosa associated lymphoid tissue, slizniční lymfatická tkáň
<b>MCT</b>	masné kyseliny se středním řetězcem
<b>MHC</b>	major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex
<b>NK buňky</b>	natural killer cells, přirození zabíječi
<b>NRM</b>	non relaps mortalita
<b>PA</b>	phase angle, fázový úhel
<b>PCR</b>	polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
<b>PDGF – <math>\alpha</math></b>	platelet derived growth factor <i>alpha</i> , glykoproteinový <u>růstový faktor</u>
<b>PG-SGA©</b>	dotazník doporučený ASPEN
<b>PUFA omega – 3</b>	omega – 3 polynenasycené masné kyseliny
<b>PV</b>	parenterální výživa
<b>R</b>	odpor, rezistence
<b>REE</b>	resting energy expenditure, klidový energetický výdej
<b>RNA</b>	kyselina ribonukleová
<b>SCID</b>	<i>severe combined immunodeficiency</i> disease, těžké kombinované imunodeficienc
<b>TBI</b>	total body irradiation, celkové ozařování
<b>TBW</b>	total body water, celková tělesná voda
<b>Tc – lymfocyty</b>	cytotoxické T – lymfocyty
<b>TH1, TH2 lymfocyty</b>	T – helper cells, pomocné T – lymfocyty typu 1 a 2
<b>TNF – <math>\alpha</math></b>	<i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> , faktor nádorové nekrózy $\alpha$
<b>X<sub>c</sub></b>	reaktance



## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obr. 1:</b> Srovnání BMI pacientů s GVHD a bez GVHD .....	38
<b>Obr. 2:</b> Srovnání hmotnosti pacientů s GVHD a bez GVHD .....	38
<b>Obr. 3:</b> % tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	39
<b>Obr. 4:</b> Množství tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	39
<b>Obr. 5:</b> % viscerálního tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	39
<b>Obr. 6:</b> Množství viscerálního tuku u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	39
<b>Obr. 7:</b> Množství FFM (fat free mass) u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	40
<b>Obr. 8:</b> Množství svalové hmoty u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	40
<b>Obr. 9:</b> Složka FFM % pacientů s GVHD a bez GVHD .....	40
<b>Obr. 10:</b> Složka svalové hmoty % pacientů s GVHD a bez GVHD .....	40
<b>Obr. 11:</b> Množství extracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	41
<b>Obr. 12:</b> Množství intracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	41
<b>Obr. 13:</b> Podíl extracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	41
<b>Obr. 14:</b> Podíl intracelulární vody z celkové tělesné vody u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	41
<b>Obr. 15:</b> Podíl celkové tělesné vody (TBW) u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	42
<b>Obr. 16:</b> Množství celkové tělesné vody (TBW) kg pacientů s GVHD a pacientů bez GVHD .....	42
<b>Obr. 17:</b> Poměr ECW/TBW% u pacientů s GVHD a pacientů bez GVHD .....	42
<b>Obr. 18:</b> Hodnoty impedance pacientů s GVHD a bez GVHD .....	43
<b>Obr. 19:</b> Srovnání složky odporu (R) u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	43
<b>Obr. 20:</b> Srovnání složky kapacitance (Xc) u pacientů s GVHD a bez GVHD .....	43
<b>Obr. 21:</b> Srovnání hodnot fázového úhlu (PA) pacientů s GVHD se zdravou populací .....	44
<b>Obr. 22:</b> Srovnání hodnot fázového úhlu (PA) pacientů bez GVHD se zdravou populací .....	44
<b>Obr. 23:</b> Velikost fázového úhlu (PA) pacientů s GVHD s bez GVHD .....	44
<b>Obr. 24:</b> Hodnota glykémie u pacientů s GVHD s bez GVHD .....	45
<b>Obr. 25:</b> Hodnota triglyceridů u pacientů s GVHD s bez GVHD .....	45
<b>Obr. 26:</b> Hodnota celkového cholesterolu u pacientů s GVHD s bez GVHD .....	46

## **PŘÍLOHY**

### **Příloha I. – Informovaný souhlas**

Informovaný souhlas

Souhlasím s vážením na bioimpedanční váze Tanita a se zpracováním zjištěných údajů k účelům bakalářské práce.

Jméno: .....

Podpis: .....

## Příloha II – Vzor dotazníku

<p><b>Váha</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nyní vážím _____ kg</li> <li>Měřím _____ cm</li> <li>Před 1 měsícem jsem vážil/a _____ kg</li> <li>Před 2 měsíci jsem vážil/a _____ kg</li> <li>V průběhu posledních 2 týdnů se moje váha:             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> snížila <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> nezměnila <sup>(2)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> zvýšila <sup>(3)</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Příjem jídla</b></p> <p>V porovnání s mým běžným příjmem hodnotím svůj příjem během posledního měsíce jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Beze změny <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Vyšší než obvykle <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Nižší než obvykle <sup>(3)</sup></li> </ul> <p>Nyní bych svůj příjem hodnotil/a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Normální strava, ale v menším množství <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Spíše tekutá strava <sup>(2)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Pouze tekutá strava <sup>(3)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Pouze nutriční suplementy <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Velmi malé množství všech výše zmíněných forem potravy <sup>(4)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Pouze enterální/parenterální výživa <sup>(3)</sup></li> </ul>
<p><b>Příznaky</b></p> <p>Objevily se u mne následující problémy, které ovlivnily moje stravování v posledních dvou týdnech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Nemám žádné problémy s příjmem potravy <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Nemám chuť k jídlu <sup>(2)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Trpím nauceou <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Trpím zácpou <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Omezují mě léze v dutině ústní <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Jídlo chutná divně, necítím chuť <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Mám problémy s polykáním <sup>(2)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Mám při jídle bolesti, kde? <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Zvracím <sup>(2)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Trpím průjmem <sup>(2)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Mám sucho v ústech <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Jídlo mě obtěžuje <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Mám pocit plnosti <sup>(3)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Trpím únavou <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Jiné <sup>(1)</sup></li> </ul>	<p><b>Fyzická aktivita</b></p> <p>Za poslední měsíc hodnotím moje aktivity jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Normální, bez omezení* <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Necítím se nejlépe, ale jsem více méně schopný/á svých obvyklých aktivit <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Necítím se nejlépe, ale posedáváním a poleháváním trávím méně než polovinu dne <sup>(2)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Jsem schopný/á vykonávat jen některé aktivity a většinu dne trávím posedáváním a poleháváním <sup>(1)</sup></li> <li><input type="checkbox"/> Jsem upoután/á na lůžko <sup>(1)</sup></li> </ul> <p>*pohybová aktivita (procházky se psem, práce na zahradě, turistika, jízda na kole)</p> <p>Typ _____          Frekvence _____          Doba trvání _____</p> <p>Jméno: _____</p>

# Příloha III – Výsledné hodnoty měření

## Příloha III a. Tělesné složení a laboratorní parametry pacientů s GVHD – začátek

Jméno	Skupina pacientů	váha (kg)	výška (cm)	věk (roky)	pohlaví (M, Z)	změna váhy (kg)	BMI	BMR (kJ)	BMR (kcal)	%tuku	tuk (kg)	viscerální tuk (kg)	FFM (kg)	sval kg	ECW (kg)	ICW (kg)	TBW kg	tuk (%)	viscerální tuk (%)	FFM (%)	svaly (%)	svaly+tuk (%)
Pacient s GVHD č.1	cGVHD	65,4	186	23	M		18,9	7009	1674	13,1	8,6	1	56,8	53,9	16,4	23,9	40,3	13,1	1,5	86,9	82,4	95,5
Pacient s GVHD č.2	cGVHD	71,3	189	26	M	-2	20	8248	1970	4,2	3	1	68,3	64,9	19,1	31,5	50,6	4,2	1,4	95,8	91,0	95,2
Pacient s GVHD č.3	cGVHD	69,1	183	68	M		20,6	7201	1720	11,4	7,9	8	61,2	58,1	17,6	23,9	41,5	11,4	11,6	88,6	84,1	95,5
Pacient s GVHD č.4	cGVHD	59,7	165	40	M	2	21,9	5954	1422	17,9	10,7	6	49	46,5	15,3	20,1	35,4	17,9	10,1	82,1	77,9	95,8
Pacient s GVHD č.5	cGVHD	67,9	175	47	M		22,2	6804	1625	16,3	11,1	6	56,8	53,9	16,6	23	39,6	13,8	8,8	83,7	79,4	95,7
Pacient s GVHD č.6	cGVHD	66,9	173	43	M	0	22,4	6904	1649	13,8	9,2	5	57,7	54,8	16,8	24,3	41,1	16,3	7,5	86,2	81,9	95,7
Pacient s GVHD č.7	cGVHD	85,2	188	34	M		24,1	8985	2146	13,3	11,3	4	73,9	70,3	20,6	32,4	53	13,3	4,7	86,7	82,5	95,8
Pacient s GVHD č.8	cGVHD	74,1	175	43	M		24,2	8030	1918	9	6,7	4	67,4	64,1	19,4	30,4	49,8	9,0	5,4	91,0	86,5	95,5
Pacient s GVHD č.9	cGVHD	90	183	46	M		26,9	8667	2070	21	18,9	9	71,1	67,6	20,3	29,5	49,8	21,0	10,0	79,0	75,1	96,1
Pacient s GVHD č.10	cGVHD	79,3	168	44	M	4	28,1	7285	1740	24,8	19,7	10	59,6	56,6	18,1	24,5	42,6	24,8	12,6	75,2	71,4	96,2
Pacient s GVHD č.11	cGVHD	90,3	177	63	M		28,8	8215	1962	25,2	22,8	14	67,5	64,2	20,4	26,8	47,2	25,2	15,5	74,8	71,1	96,3
Pacient s GVHD č.12	cGVHD	89,3	173	63	M		29,8	7896	1886	27,6	24,6	15	64,7	61,5	19,7	25,1	44,8	27,5	16,8	72,5	68,9	96,5
Pacient s GVHD č.13	cGVHD	106,2	183	60	M	5	31,7	9391	2243	28,6	30,4	16	75,8	72,1	22,6	30,5	53,1	28,6	15,1	71,4	67,9	96,5
Pacient s GVHD č.14	cGVHD	114,1	189	56	M	4	31,9	10329	2467	27,5	31,4	15	82,7	78,7	23,8	34,2	58	27,5	13,1	72,5	69,0	96,5
Pacient s GVHD č.15	cGVHD	99,3	176	41	M	3	32,1	9052	2162	26,5	26,3	12	73	69,4	21,6	31,6	53,2	26,5	12,1	73,5	69,9	96,4
Pacient s GVHD č.16	cGVHD	97,8	174	59	M		32,3	8256	1972	31,8	31,1	17	66,7	63,4	20,7	25,7	46,4	31,8	17,4	68,2	64,8	96,6
Pacient s GVHD č.17	cGVHD	91,6	163	43	M		34,5	7658	1829	33,1	30,3	16	61,3	58,2	19,1	24,7	43,8	33,1	17,5	66,9	63,5	96,6
Pacient s GVHD č.18	cGVHD	103,9	172	62	M	-4	35,1	8989	2147	30,1	31,3	18	72,6	69	21,9	30,7	52,6	30,1	17,3	69,9	66,4	96,5
Pacient s GVHD č.19	cGVHD	113	175	49	M		36,9	9111	2176	36,3	41	20	72	68,4	22,4	28	50,4	36,3	17,7	63,7	60,5	96,8
Pacient s GVHD č.20	cGVHD	56,3	170	43	Z		19,5	5489	1311	20,4	11,5	2	44,8	42,5	13,4	18,5	31,9	20,4	3,6	79,6	75,5	95,9
Pacient s GVHD č.21	cGVHD	57,9	170	42	Z		20	5179	1237	29	16,8	4	41,1	39	12,9	16,4	29,3	29,0	6,9	71,0	67,4	96,4
Pacient s GVHD č.22	cGVHD	79,9	178	39	Z	0	25,2	6615	1580	34,3	27,4	5	52,5	49,8	16,7	20,9	37,6	34,3	6,3	65,7	62,3	96,6
Pacient s GVHD č.23	cGVHD	63,8	158	62	Z	0	25,6	5631	1345	28,1	17,9	7	45,9	43,6	14,1	18	32,4	28,1	11,0	71,9	68,3	96,4
Pacient s GVHD č.24	cGVHD	69,4	163	55	Z		26,1	6695	1599	19,6	13,6	5	55,8	53	17,1	22,5	39,6	19,6	7,2	80,4	76,4	96,0
Pacient s GVHD č.25	cGVHD	82,3	173	34	Z		27,5	7101	1696	31,2	25,7	5	56,6	53,7	17,2	23,3	40,5	31,2	6,1	68,8	65,2	96,4
Pacient s GVHD č.26	cGVHD	80,8	170	40	Z		28	6799	1624	32,8	26,5	6	54,3	51,6	16,8	22	38,8	32,8	7,4	67,2	63,9	96,7
Pacient s GVHD č.27	cGVHD	70,4	158	53	Z		28,2	5950	1424	32	22,5	7	47,9	45,5	15,2	18,8	34,0	32,0	9,9	68,0	64,6	96,6
Pacient s GVHD č.28	cGVHD	92,4	180	59	Z		28,5	8097	1934	28,6	26,4	15	66	62,7	19,8	24,8	44,6	28,6	16,2	71,4	67,9	96,5
Pacient s GVHD č.29	cGVHD	79,4	160	71	Z		31	6117	1461	38,7	30,7	11	48,7	46,2	15,2	19,1	34,3	38,7	13,9	61,3	58,2	96,9
Pacient s GVHD č.30	cGVHD	93,6	170	50	Z	0	32,4	7013	1675	41,2	38,6	10	55	52,2	18,2	20,9	39,1	41,2	10,7	58,8	55,8	97,0
Pacient s GVHD č.31	cGVHD	128,7	164	29	Z		47,9	9324	2227	45,4	58,4	13	70,3	66,8	23,6	26,9	50,5	45,4	10,1	54,6	51,9	97,3

**Příloha III a. Tělesné složení a laboratorní parametry pacientů s GVHD – pokračování**

Jméno	Skupina pacientů	ECW (%)	ICW (%)	TBW (%)	ECW / TBW (%)	TBW / FFM (%)	PA (%)	MPA (%)	PA SD	deltaPA (%)	Impedance (ohm)	R (ohm)	Xc(ohm)	glykémie mmol/l	TG	cholesterol	glykémie norma			TG norma		cholesterol norma
Pacient s GVHD č.1	cGVHD	25,1	36,5	61,6	40,7	71,0	6,2	6,89	0,72	-0,69	720	716	78	4,2	1,1	3,46	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.2	cGVHD	26,8	44,2	71,0	37,7	74,1	4,9	6,89	0,72	-1,99	504	502	43	5,4	2,65	4,89	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.3	cGVHD	25,5	34,6	60,1	42,4	67,8	5,6	5,77	0,82	-0,17	587	584	57	4,8			V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.4	cGVHD	25,6	33,7	59,3	43,2	72,2	5,9	6,46	0,7	-0,56	652	649	67	5,2	1,56	4,11	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.5	cGVHD	24,4	33,9	58,3	41,9	69,7	7				629	624	77	5,4	1,4	5,62	V normě	V normě	V normě	V normě	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.6	cGVHD	25,1	36,3	61,4	40,9	71,2	6,9	6,46	0,7	0,44	574	570	69	5,5	1,15	7,11	Nad normou	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.7	cGVHD	24,2	38,0	62,2	38,9	71,7	5,2	6,66	0,7	-1,46	485	483	44	6,9	1,16	4,49	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.8	cGVHD	26,2	41,0	67,2	39,0	73,9	4,9	6,46	0,7	-1,56	429	427	37	4,8	2,97	3,64	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.9	cGVHD	22,6	32,8	55,3	40,8	70,0	6,3	6,7	0,7	-0,40				5			V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.10	cGVHD	22,8	30,9	53,7	42,5	71,5	6,2	6,7	0,7	-0,50	546	543	59	6,9	4,98	8,97	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.11	cGVHD	22,6	29,7	52,3	43,2	69,9	4,8	6,01	0,75	-1,21	499	497	42	6,1	0,91	3,49	Nad normou	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.12	cGVHD	22,1	28,1	50,2	44,0	69,2	5,7	6,01	0,75	-0,31	528	525	52	6,8	5,44	6,54	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.13	cGVHD	21,3	28,7	50,0	42,6	70,1	5,2	5,96	0,85	-0,76	478	476	43	5,9	1,89	4,04	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.14	cGVHD	20,9	30,0	50,8	41,0	70,1	6	6,43	0,7	-0,43	467	464	49	7,8	5,31	6,58	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.15	cGVHD	21,8	31,8	53,6	40,6	72,9	6,2	6,75	0,68	-0,55	454	451	49	3,5	2,87	4,5	Pod normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.16	cGVHD	21,2	26,3	47,4	44,6	69,6	4,6	6,43	0,7	-1,83	525	523	42	6,2	2,32	4,47	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.17	cGVHD	20,9	27,0	47,8	43,6	71,5	6,7	6,75	0,68	-0,05	535	531	62	5,3	1,94	5,04	V normě	V normě	V normě	V normě	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.18	cGVHD	21,1	29,5	50,6	41,6	72,5	6,7	5,96	0,85	0,74	432	429	50	5	4,72	8,29	V normě	V normě	V normě	V normě	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.19	cGVHD	19,8	24,8	44,6	44,4	70,0	5	6,64	0,74	-1,64	517	515	45	6,2	1,6	4,24	Nad normou	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.20	cGVHD	23,8	32,9	56,7	42,0	71,2	4,7	5,96	0,68	-1,26	681	679	56	4,7	1,18	6,88	V normě	V normě	V normě	V normě	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.21	cGVHD	22,3	28,3	50,6	44,0	71,3	4,8	5,96	0,68	-1,16	565	563	47	5,1	1,54	4,65	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.22	cGVHD	20,9	26,2	47,1	44,4	71,6	5,2	6,17	0,67	-0,97	676	673	61	5,6	1,47	4,63	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.23	cGVHD	22,1	28,2	50,8	43,5	70,6	5,1	5,59	0,72	-0,49	574	572	51	4,8	1,77	4,61	V normě	V normě	V normě	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.24	cGVHD	24,6	32,4	57,1	43,2	71,0	3,3	5,87	0,7	-2,57	450	449	26	4,9	2,19	3,9	V normě	V normě	V normě	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.25	cGVHD	20,9	28,3	49,2	42,5	71,6	6,5	6,17	0,67	0,33	588	584	67	5,3	1,08	6,71	V normě	V normě	V normě	V normě	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.26	cGVHD	20,8	27,2	48,0	43,3	71,5	6,5	6,09	0,67	0,41	597	593	68	4,8	0,35	4,53	V normě	Pod normou	Pod normou	Pod normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.27	cGVHD	21,6	26,7	48,3	44,7	71,0	5,7	5,87	0,7	-0,17	576	573	57	5,8	2,18	5,44	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou
Pacient s GVHD č.28	cGVHD	21,4	26,8	48,3	44,4	67,6	5,3	5,87	0,7	-0,57	594	591	55	7,1	2,41	3,91	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.29	cGVHD	19,1	24,1	43,2	44,3	70,4	8,7	5,27	0,75	3,43	593	586	90	6,7	1,4	4,57	Nad normou	Nad normou	Nad normou	V normě	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.30	cGVHD	19,4	22,3	41,8	46,5	71,1	5,9	5,9	0,7	0,00	615	612	63	6,3			Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	V normě	V normě
Pacient s GVHD č.31	cGVHD	18,3	20,9	39,2	46,7	71,8	5,8	6,15	0,66	-0,35	463	461	47	6,5	1,66	4,2	Nad normou	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě

**Příloha III b.** Tělesné složení a laboratorní parametry pacientů bez GVHD – začátek

Jméno	Skupina pacientů	váha (kg)	výška (cm)	věk (roky)	pohlaví (M, Z)	změna váhy (kg)	BMI	BMR (kJ)	BMR (kcal)	%tuku	tuk (kg)	viscerální tuk (kg)	FFM (kg)	sval kg	ECW (kg)	ICW (kg)	TBW kg	tuk (%)	viscerální tuk (%)	FFM (%)	svaly (%)	svaly+tuk (%)
Pacient bez GVHD č.1	kontrolní	59,5	169	59	M	0	20,8	6259	1495	10,8	6,4	7	53,1	50,4	16	21,5	37,5	10,8	11,8	89,2	84,7	95,5
Pacient bez GVHD č.2	kontrolní	77,5	190	40	M		21,5	8307	1984	10,6	8,2	3	69,3	65,9	19,4	29,3	48,7	10,6	3,9	89,4	85,0	95,6
Pacient bez GVHD č.3	kontrolní	77,9	180	50	M		24	7838	1872	16	12,5	7	65,4	62,2	18,9	27,1	46	16,0	9,0	84,0	79,8	95,8
Pacient bez GVHD č.4	kontrolní	75,8	175	54	M		24,8	7151	1708	21,8	16,5	10	59,3	56,3	17,3	23,3	40,6	21,8	13,2	78,2	74,3	96,1
Pacient bez GVHD č.5	kontrolní	83,7	180	57	M		25,8	8536	1967	18,2	15,2	10	68,5	65,1	19,7	28,3	48	18,2	11,9	81,8	77,8	96,0
Pacient bez GVHD č.6	kontrolní	85,3	180	24	M		26,3	8830	2109	16,4	14	3	71,3	67,8	18,5	32,5	51	16,4	3,5	83,6	79,5	95,9
Pacient bez GVHD č.7	kontrolní	105,9	187	50	M		30,3	10233	2444	21,8	23,1	11	83,8	78,8	23,3	36,2	59,5	21,8	10,4	79,1	74,4	96,2
Pacient bez GVHD č.8	kontrolní	117,4	185	69	M		34,3	10191	2434	30,7	36	19	81,4	77,4	24,1	33,1	57,2	30,7	16,2	69,3	65,9	96,6
Pacient bez GVHD č.9	kontrolní	51,9	170	28	Z		18	5958	1423	5,4	2,8	1	49,1	46,6	14	21,3	35,3	5,4	1,9	94,6	89,8	95,2
Pacient bez GVHD č.10	kontrolní	48,9	164	40	Z		18,2	5108	1220	14,7	7,2	1	41,7	39,6	12,4	17,4	29,8	14,7	2,0	85,3	81,0	95,7
Pacient bez GVHD č.11	kontrolní	49,9	163	39	Z		18,8	5012	1197	19	9,5	2	40,4	38,3	11,8	17,1	28,9	19,0	4,0	81,0	76,8	95,8
Pacient bez GVHD č.12	kontrolní	51	160	64	Z		19,9	4769	1139	24,1	12,3	5	38,7	36,7	12	15,2	27,2	24,1	9,8	75,9	72,0	96,1
Pacient bez GVHD č.13	kontrolní	59,3	168	50	Z		21	5083	1214	32,2	19,1	5	40,2	38,1	12,9	15,6	28,5	32,2	8,4	67,8	64,2	96,4
Pacient bez GVHD č.14	kontrolní	59	159	54	Z		23,3	5188	1239	29,5	41,6	6	41,6	39,5	13,1	16,4	29,5	70,5	10,2	70,5	66,9	96,4
Pacient bez GVHD č.15	kontrolní	71,6	174	57	Z		23,6	6067	1449	31,4	22,5	6	49,1	46,6	15,3	19,5	34,8	31,4	8,4	68,6	65,1	96,5
Pacient bez GVHD č.16	kontrolní	56,9	155	65	Z		23,7	5246	1253	24,4	13,9	6	43	40,8	13,3	17	30,3	24,4	10,5	75,6	71,7	96,1
Pacient bez GVHD č.17	kontrolní	69,3	170	36	Z		24	5870	1402	33,3	23,1	4	46,2	43,9	14,7	18,4	33,1	33,3	5,8	66,7	63,3	96,6
Pacient bez GVHD č.18	kontrolní	66,7	165	40	Z		24,5	5883	1405	29,4	19,6	4	47,1	44,7	14,6	19	33,6	29,4	6,0	70,6	67,0	96,4
Pacient bez GVHD č.19	kontrolní	63,7	161	65	Z		24,6	5497	1313	30	19,1	7	44,6	42,3	14,4	17	31,4	30,0	11,0	70,0	66,4	96,4
Pacient bez GVHD č.20	kontrolní	77,1	168	45	Z		27,3	6653	1589	30,4	23,4	6	53,7	51	16,8	21,5	38,3	30,4	7,8	69,6	66,1	96,5
Pacient bez GVHD č.21	kontrolní	74	162	67	Z		28,2	5924	1415	35,8	26,5	10	47,5	45,1	14,5	19	33,5	35,8	13,5	64,2	60,9	96,7
Pacient bez GVHD č.22	kontrolní	74,4	161	54	Z		28,7	6808	1626	24,6	18,3	6	56,1	53,3	16,3	23,6	39,9	24,6	8,1	75,4	71,6	96,2
Pacient bez GVHD č.23	kontrolní	90,1	170	62	Z		31,2	6594	1575	42,6	38,4	11	51,7	49,1	17,8	18,8	36,6	42,6	12,2	57,4	54,5	97,1
Pacient bez GVHD č.24	kontrolní	85,6	158	66	Z		34,3	6749	1612	36,8	31,5	11	54,1	51,4	17,2	21	38,2	36,8	12,9	63,2	60,0	96,8

**Příloha III b.** Tělesné složení a laboratorní parametry pacientů bez GVHD – *pokračování*

Jméno	Skupina pacientů	ECW (%)	ICW (%)	TBW (%)	ECW / TBW (%)	TBW / FFM (%)	PA (°)	MPA (°)	PA SD	deltaPA (°)	Impedance (ohm)	R (ohm)	Xc(ohm)	Glykémie mmol/l	TG	cholesterol	Glykémie norma		TG norma		Cholesterol norma
																	Pod normou	V normě	Nad normou	V normě	
Pacient bez GVHD č.1 kontrolní		26,9	36,1	63,0	42,7	70,6	5,6	6,24	0,66	-0,64	569	566	56	3,4	2,79	5,8	Pod normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.2 kontrolní		25,0	37,8	62,8	39,8	70,3	4,8	6,46	0,7	-1,66	541	539	45	5,3	1,49	3,67	V normě	V normě	V normě	V normě	
Pacient bez GVHD č.3 kontrolní		24,3	34,8	59,1	41,1	70,3	5,5	6,24	0,66	-0,74	525	523	50	6,5	5,96	7,03	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.4 kontrolní		22,8	30,7	53,6	42,6	68,5	7,7	6,24	0,66	1,46	628	622	84	4,8	4,26	6,77	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.5 kontrolní		23,5	33,8	57,3	41,0	70,1	6	6,41	0,72	-0,41	499	496	52	5,2	6,36	7,2	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.6 kontrolní		21,7	38,1	59,8	36,3	71,5	6,5	7	0,72	-0,50	534	531	60	4,4	4,64	4,69	V normě	Nad normou	Nad normou	V normě	
Pacient bez GVHD č.7 kontrolní		22,0	34,2	56,2	39,2	71,0	6,3	6,43	0,7	-0,13	431	428	47	5,09	3,39	5,08	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.8 kontrolní		20,5	28,2	48,7	42,1	70,3	5,8	6,03	0,76	-0,23	449	447	45	6,3	1,91	5,35	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.9 kontrolní		27,0	41,0	68,0	39,7	71,9	3,7	5,98	0,68	-2,28	575	574	37	5,4	3,93	7,01	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.10 kontrolní		25,4	35,6	60,9	41,6	71,5	4,1	5,96	0,68	-1,86	677	675	48	5,3	1,44	5,54	V normě	V normě	V normě	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.11 kontrolní		23,6	34,3	57,9	40,8	71,5	6,2	6,03	0,67	0,17	739	735	80	5,6	1,28	6,51	V normě	V normě	V normě	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.12 kontrolní		23,5	29,8	53,3	44,1	70,3	6	5,51	0,78	0,49	722	718	75	5,9	1,69	5,18	Nad normou	V normě	V normě	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.13 kontrolní		21,8	26,3	48,1	45,3	70,9	5	5,73	0,68	-0,73	815	812	71	5,7	1,33	4,5	Nad normou	V normě	V normě	V normě	
Pacient bez GVHD č.14 kontrolní		22,2	27,8	50,0	44,4	70,9	5,4	5,73	0,68	-0,33	682	679	64	5,6	1,78	7,05	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.15 kontrolní		21,4	27,2	48,6	44,0	70,9	6,4	5,73	0,68	0,67	673	669	75	5,1	0,63	5,77	V normě	V normě	V normě	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.16 kontrolní		23,4	29,9	53,3	43,9	70,5	5,6	5,51	0,78	0,09	587	584	57	5	1,43	4,48	V normě	V normě	V normě	V normě	
Pacient bez GVHD č.17 kontrolní		21,2	26,6	47,8	44,4	71,6	4,8	6,03	0,67	-1,23	729	726	61	5	2,82	6,82	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.18 kontrolní		21,9	28,5	50,4	43,5	71,3	5,2	5,96	0,68	-0,76	644	641	58	5	1,06	5,61	V normě	V normě	V normě	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.19 kontrolní		22,6	26,7	49,3	45,9	70,4	4,1	5,51	0,78	-1,41	611	609	44	5,6			V normě				
Pacient bez GVHD č.20 kontrolní		21,8	27,9	49,7	43,9	71,3	4,8	6,09	0,67	-1,29	565	563	47	4,9	1,38	5,75	V normě	V normě	V normě	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.21 kontrolní		19,6	25,7	45,3	43,3	70,5	3,6	5,59	0,72	-1,99	679	678	43	6,4	0,93	4,92	Nad normou	V normě	V normě	V normě	
Pacient bez GVHD č.22 kontrolní		21,9	31,7	53,6	40,9	71,1	8,2	5,87	0,7	2,33	496	491	71	5,1	2,57	6,3	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	
Pacient bez GVHD č.23 kontrolní		19,8	20,9	40,6	48,6	70,8	4,4	5,62	0,73	-1,22	642	640	49	5,4	1,27	3,98	V normě	V normě	V normě	V normě	
Pacient bez GVHD č.24 kontrolní		20,1	24,5	44,6	45,0	70,6	7,3	5,62	0,73	1,68	507	503	64	6	1,55	5,01	Nad normou	V normě	V normě	Nad normou	

**Příloha III c. Tělesné složení zdravé populace – začátek**

Jméno	Skupina pacientů	váha (kg)	výška (cm)	věk (roky)	pohlaví (M, Z)	změna váhy (kg)	BMI	BMR (kJ)	BMR (kcal)	%tuku	tuk (kg)	viscerální tuk (kg)	FFM (kg)	sval kg	ECW (kg)	ICW (kg)	TBW kg	tuk (%)	viscerální tuk (%)	FFM (%)	svaly (%)	svaly+tuk (%)
Zdravý jedinec č. 1	zdravé	72,2	183	35	M		21,6	8014	1914	7,2	5,2	2	67	63,7	18,3	29,6	47,9	7,2	2,8	92,8	88,2	95,4
Zdravý jedinec č. 2	zdravé	46,9	173	31	Z		15,7	5116	1222	11,9	5,6	1	41,3	39,2	11,9	17,7	29,6	11,9	2,1	88,1	83,6	95,5
Zdravý jedinec č. 3	zdravé	46,6	165	44	Z	0	17,1	4823	1152	15,9	7,4	2	39,2	37,2	11,6	16,4	28	15,9	4,3	84,1	79,8	95,7
Zdravý jedinec č. 4	zdravé	51,1	170	34	Z		17,7	5296	1265	16	8,2	1	42,9	40,7	12,6	18,1	30,7	16,0	2,0	84,0	79,6	95,6
Zdravý jedinec č. 5	zdravé	43,7	156	31	Z		18	4756	1136	13,5	5,9	1	37,8	35,9	10,9	16,2	27,1	13,5	2,3	86,5	82,2	95,7
Zdravý jedinec č. 6	zdravé	52,3	170	63	Z		18,1	5447	1301	12,2	6,4	3	45,9	43,6	13,6	18,8	32,4	12,2	5,7	87,8	83,4	95,6
Zdravý jedinec č. 7	zdravé	59	176	57	Z		19	5552	1326	22,5	13,3	4	45,7	43,4	14,1	18,3	32,4	22,5	6,8	77,5	73,6	96,1
Zdravý jedinec č. 8	zdravé	50,4	159	39	Z		19,9	5091	1216	18,3	9,2	2	41,2	39,1	11,9	17,5	29,4	18,3	4,0	81,7	77,6	95,9
Zdravý jedinec č. 9	zdravé	52,9	160	29	Z		20,7	5355	1279	19,5	10,3	1	42,6	40,4	12,3	18,3	30,6	19,5	1,9	80,5	76,4	95,9
Zdravý jedinec č. 10	zdravé	56,1	163	33	Z		21,1	5644	1348	18,5	10,4	1	45,7	43,4	13,2	19,5	32,7	18,5	1,8	81,5	77,4	95,9
Zdravý jedinec č. 11	zdravé	70,3	182	54	Z		21,2	6280	1500	26,9	18,9	5	51,4	48,8	15,8	20,7	36,5	26,9	7,1	73,1	69,4	96,3
Zdravý jedinec č. 12	zdravé	66,1	168	25	Z		23,4	5811	1388	32,4	21,4	3	44,7	42,4	13,8	18,4	32,2	32,4	4,5	67,6	64,1	96,5
Zdravý jedinec č. 13	zdravé	66,2	164	44	Z		24,6	5841	1395	29	19,2	5	47	44,6	14,5	19	33,5	29,0	7,6	71,0	67,4	96,4
Zdravý jedinec č. 14	zdravé	76,7	168	57	Z		27,2	6218	1485	35,1	26,9	8	49,8	47,3	15,9	19,4	35,3	35,1	10,4	64,9	61,7	96,8
Zdravý jedinec č. 15	zdravé	83	163	52	Z		31,2	6284	1501	40,6	33,7	10	49,3	46,8	16,1	19	35,1	40,6	12,0	59,4	56,4	97,0
Zdravý jedinec č. 16	zdravé	119	170	35	Z		41,2	8985	2146	41,8	49,8	11	69,2	65,7	22,5	27,1	49,6	41,8	9,2	58,2	55,2	97,0



**Příloha III c.** Tělesné složení zdravé populace – *pokračování*

Jméno	Skupina pacientů	Impedance (ohm)										Xc(ohm)	
		ECW (%)	ICW (%)	TBW (%)	ECW / TBW (%)	TBW / FFM (%)	PA (°)	MPA (°)	PA SD	deltapA (°)			
Zdravý jedinec č. 1	zdravé	25,3	41,0	66,3	38,2	71,5	7,1				525	521	65
Zdravý jedinec č. 2	zdravé	25,4	37,7	63,1	40,2	71,7	5,1				783	780	70
Zdravý jedinec č. 3	zdravé	24,9	35,2	60,1	41,4	71,4	4,9				740	737	63
Zdravý jedinec č. 4	zdravé	24,7	35,4	60,1	41,0	71,6	5,5				726	723	70
Zdravý jedinec č. 5	zdravé	24,9	37,1	62,0	40,2	71,7	5,6				729	726	71
Zdravý jedinec č. 6	zdravé	26,0	35,9	62,0	42,0	70,6	4,9				607	605	52
Zdravý jedinec č. 7	zdravé	23,9	31,0	54,9	43,5	70,9	5,5				690	687	66
Zdravý jedinec č. 8	zdravé	23,6	34,7	58,3	40,5	71,4	6,6				687	682	79
Zdravý jedinec č. 9	zdravé	23,3	34,6	57,8	40,2	71,8	6,4				681	677	76
Zdravý jedinec č. 10	zdravé	23,5	34,8	58,3	40,4	71,6	6,3				636	632	70
Zdravý jedinec č. 11	zdravé	22,5	29,4	51,9	43,3	71,0	5,6				670	667	65
Zdravý jedinec č. 12	zdravé	20,9	27,8	48,7	42,9	72,0	5,8				722	718	73
Zdravý jedinec č. 13	zdravé	21,9	28,7	50,6	43,3	71,3	5,9				638	635	66
Zdravý jedinec č. 14	zdravé	20,7	25,3	46,0	45,0	70,9	6,2				635	631	69
Zdravý jedinec č. 15	zdravé	19,4	22,9	42,3	45,9	71,2	6,9				654	649	79
Zdravý jedinec č. 16	zdravé	18,9	22,8	41,7	45,4	71,7	6,3				486	483	53

**Příloha III d. Průměry získaných hodnot pro všechny sledované skupiny – začátek**

[illegible]

**Příloha III d. Průměry získaných hodnot pro všechny sledované skupiny – pokračování**

Jméno	Skupina pacientů												glykémie mmol/l				TG	cholesterol	glykémie norma	TG norma	Cholesterol norma																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	ECW (%)	ICW (%)	TBW (%)	ECW / TBW (%)	TBW / FFM (%)	PA (%)	MPA (%)	PA SD	deltaPA (°)	Impedance (ohm)	R (ohm)	Xc(ohm)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Průměr GVHD	22,4	30,4	52,8	42,7	71,0	5,7	6,2	0,7	-0,5	551,1	548,3	55,1	5,63	2,19	5,13	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
průměr GVHD (muži)	23,1	32,5	55,7	41,8	71,0	5,8	6,4	0,7	-0,7	531,2	528,4	53,6	5,63	2,59	5,26	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
průměr GVHD (ženy)	21,3	27,0	48,3	44,1	70,9	5,6	5,9	0,7	-0,3	581,0	578,0	57,3	5,63	1,57	4,91	Nad normou	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
průměr Kontrolní sk.	22,7	30,8	53,4	42,7	70,8	5,5	6,0	0,7	-0,4	605,0	602,1	57,8	5,33	2,43	5,65	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
průměr Kontrolní sk.	23,3	34,2	57,6	40,6	70,3	6,0	6,4	0,7	-0,4	522,0	519,0	55,1	5,12	3,85	5,70	V normě	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou	Nad normou																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
průměr Kontrolní sk.	22,3	29,0	51,3	43,7	71,0	5,3	5,8	0,7	-0,5	646,4	643,6	59,1	5,44	1,67	5,63	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě	V normě																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
průměr Zdravá sk.	23,1	32,2	55,3	42,1	71,4	5,9				663,1	659,5	67,8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
průměr Zdravá sk. (m)	25,3	41,0	66,3	38,2	71,5	7,1				525,0	521,0	64,9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
průměr Zdravá sk. (ž)	23,0	31,6	54,5	42,3	71,4	5,8				672,3	668,8	68,0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
													Hranice normy																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

## **Protokol o úplnosti náležitostí bakalářské práce**

**Titul, jméno, příjmení:** Petra Michková

**Název práce:** Nutriční problematika u pacientů s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po allogenní transplantaci hemopoetických buněk

**Vedoucí práce:** Markéta Šťastná Marková, CSc.

Prohlašuji, že jsem odevzdal (a) vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:

**Opatřením rektora č. 6/2010** (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

**Opatřením rektora č. 8/2011** (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

**Opatřením děkana č. 10/2010** (dostupné z [http://www.lfl.cuni.cz/file/21321/opad10\\_10.pdf](http://www.lfl.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf))

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložil (a) plný text vysokoškolské kvalifikační práce včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ
- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupoval (a) podle návodu dostupného z [http://www.lfl.cuni.cz/file/25838/navod\\_vkladani\\_prace.pdf](http://www.lfl.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf).

Nahrané soubory jsem následně zkontroloval (a).

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě + CD ROM s e-verze práce v příloze obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ - [http://www.lfl.cuni.cz/file/21323/opad10\\_10\\_pril1.pdf](http://www.lfl.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf)

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí - [http://www.lfl.cuni.cz/file/21329/opad10\\_10\\_pril6.pdf](http://www.lfl.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf)

Datum:

Podpis studenta

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem:

## EVIDENCE VÝPŮJČEK

### Prohlášení:

Beru na vědomí, že odevzdáním této závěrečné práce poskytuji svolení ke zveřejnění a k půjčování této závěrečné práce za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

V Praze, 25. 7. 2018

Podpis autora závěrečné práce

Jako uživatel potvrzuji svým podpisem, že budu tuto práci řádně citovat v seznamu použité literatury.

[illegible]